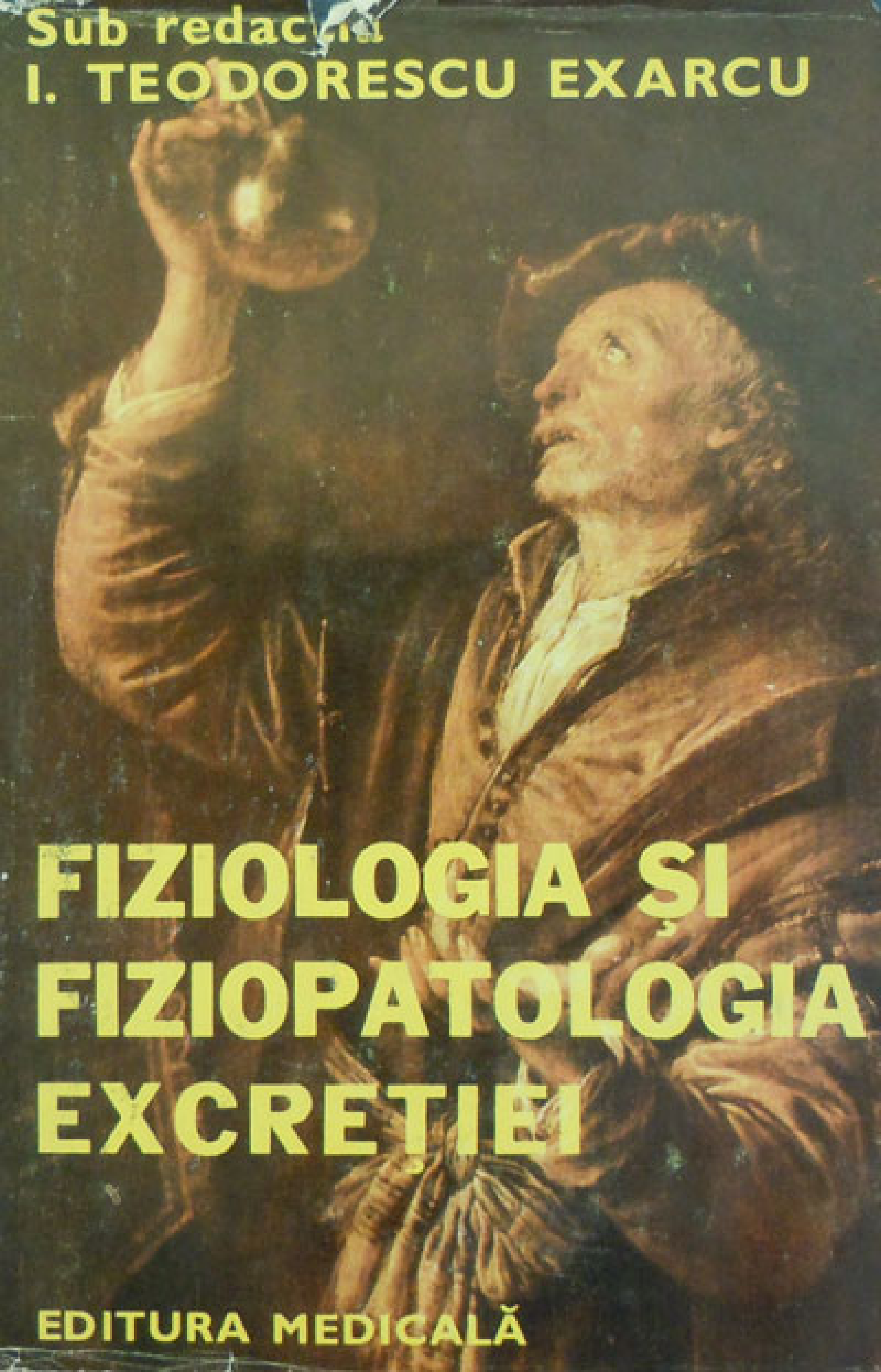
Sub redacția

I. TEODORESCU EXARCU



FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA EXCREȚIEI

EDITURA MEDICALĂ



Continuare a seriei de monografii de fiziologie şi fiziopatologie a funcţiilor organismului, volumul dedicat digestiei şi absorbţiei cuprinde datele recent achiziţionate în domeniul respectiv asupra funcţiei normale şi patologice a sistemului digestiv.

Din cuprinsul volumului menţionăm: timpul bucal al digestiei (masticaţia, salivaţia, deglutiţia); timpul gastric al digestiei (funcţia secretorie şi motorie a stomacului); hormonii intestinali; timpul intestinal al digestiei (secreţia pancreatică, biliară şi intestinală; funcţia motorie a intestinului subţire; sindromul de malabsorbţie-malasimilaţie); funcţiile colonului; defecaţia. Redactată de un colectiv de specialişti lucrarea cuprinde atît date de fiziologie cît şi de fiziopatologie a proceselor complexe de digestie şi absorbţie şi se adresează medicilor de toate specialităţile şi studenţilor în medicină.

Volumul «Fiziologia și fiziopatologia excreției» cuprinde într-o expunere sintetică principalele date actuale asupra excreției renale și extrarenale în condiții normale și patologice. Progresele recente, care au contribuit la modificarea radicală a unor concepții clasice asupra excreției renale, trebuie cunoscute pentru importanța lor în practica medicală.

Volumul este structurat pe două secțiuni cuprinzînd excreția renală și, respectiv, excreția extrarenală. În prima parte, după prezentarea anatomiei funcționale, a irigației și metabolismului renal, se face o largă expunere asupra funcției de formare a urinii, precizîndu-se pentru principalii constituenți urinari rolul ultrafiltrării, reabsorbției și secreției. În continuare, se prezintă funcțiile renale în menținerea volumului și tonicității lichidelor organismului și în homeostazia acido-bazică. După menționarea unor date recente asupra diureticelor, sînt trecute în revistă principalele simptome nefrologice și urologice și apoi este prezentată fiziopatologia sindromului nefrotic, a hipertensiunii nefrogene și a insuficiențelor renale acută și cronică. Prima parte se încheie cu funcția de transport, acumulare, contenție și evacuare a urinii, în condiții normale și patologice.

În partea a doua se prezintă date recente asupra excreției extrarenale (tegumentară, digestivă și lactată).

SUB REDACŢIA: I. TEODORESCU EXARCU

EXCREŢIA

I. TEODORESCU EXARCU
N. URSEA
EM. MANOLESCU
GH. BADIU

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA EXCREȚIEI

1980

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI

TABLA DE MATERII

EXCREȚIA EXTRARENALĂ

CONTENTS

EXTRARENAL EXCRETION

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

ВНЕПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

ABREVIERI

AA — aminoacizi

AAL — aminoacizi liberi

AAT — aminoacizi totali

ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) — Corticotropina

ADH (Antidiuretic Hormone) — Hormonul antidiuretic

AGL — acizi grași liberi

cAMP — 3', 5'-AMP ciclic

mARN — acid ribonucleic mesager

ARP — activitate reninică plasmatică

BGT — bilirubin-UDPGA-transferaza

CID — coagulare intravasculară diseminată

Cl cr — clearance creatinină

Cl $_{PAH}$ — clearance paraaminohipurat

Clu (ureic) — clearance ureic

CR — coeficient respirator

CT — calcitonină

1,25—$(OH)_2D_3$ — 1,25-dihidroxicolecalciferol

DOC(A) — desoxicorticosteron (acetat)

EDTA — etilendiaminotetraacetat

ECG — electrocardiograma

EEG — electroencefalograma

EMG — electromiograma

FF — fracție filtrată

FG — filtrarea glomerulară

FPR — fluxul plasmatic renal

FSR — fluxul sanguin renal

GH (Growth Hormone) — hormonul de creștere

GNF — glomerulonefrită

GPT — guanozintrifosfat

[H^+] — concentrația H^+

25-OHD$_3$ — 25-hidroxicolecalciferol

HRV — hipertensiune renovasculară

HTA — hipertensiune arterială

IEP — indexul excreției fosfațilo r

IR — insuficiență renală

IRA — insuficiență renală acută

IRC — insuficiență renală cronică

LDL (Low Density Lipoproteins) — lipoproteine cu densitate joasă

LH — hormon luteotrofic

MBG — membrana bazală glomerulară

Pa$_{CO_2}$ — presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar

PAH — paraaminohipurat

Pao$_2$ — presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar

P$_{AO_2}$ — presiunea parțială a O_2 în sîngele arterial

PDF — produși de degradare a fibrinei

Pext — presiunea interstițială renală

Pint — presiunea de perfuzie

PG — prostaglandină

P$_{GC}$ — presiunea hidrostatică intracapilară

Po$_2$ — presiunea parțială a O_2

P$_t$ — presiunea hidrostatică intracapsulară

PTH — hormonul paratiroidian

PTT — purpură trombocitopenică trombohemolitică

P$_{VO_2}$ — presiunea parțială a O_2 în sîngele venos

PZA — pirazinamida

Qo$_2$ — consumul tisular de O_2

Raport U/P — raport urină/plasmă

RFG — rata filtrării glomerulare

RP — activitatea de reabsorbție a tubului proximal

SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) — Globulina transportoare a hormonilor sexuali

SN — sindromul nefrotic

SNGFR (Single Nephron Glomerular Filtration Rate) — rata filtrării glomerulare a unui nefron izolat

SR — substrat reninic

SRA — sistemul renină-angiotensină

SRAA — sistemul renină-angiotensină-aldosteron

TDP — tetradecapeptid

Tm — capacitate maximă de transport

Tm_G — capacitate maximă de reabsorbţie a glucozei

Tm_P — capacitate maximă de reabsorbţie a fosfaţilor

Tm_{PAH} — capacitate maximă de reabsorbţie a PAH

UDPGA — acid uridindifosfoglucuronic

VCN — viteza de conducere a nervului periferic

VLDL (Very Low Density Lipoproteins) — Lipoproteinele cu densitate foarte joasă

ΔP — diferenţa transmembranară dintre presiunile hidrostatice intracapilare

Π_{GC} — presiunea coloidosmotică intracapilară

Πt — presiunea coloidosmotică intracapsulară

INTRODUCERE

Alimentația aduce în organism substanțe energogenetice și plastice, vitamine, săruri minerale și cantități variate de apă. După despecificarea constituenților complecși alimentari prin procesele hidrolitice digestive, compușii simpli rezultați (monozaharide, aminoacizi, acizi grași și glicerol, monogliceride etc.), după ce trec bariera intestinală, intră în fondul metabolic comun, împreună cu constituenții similari ai organismului.

Multiplele și complexele activități celulare necesită un consum permanent energetic, energia fiind furnizată de reacțiile ciclului acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs) prin procese oxidative și, în măsură mult mai mică, de către procesele anaerobiotice ale glicolizei. Procesele energogenetice, concomitent cu eliberarea energiei chimice a diverselor substraturi catabolizate, generează și produși neutilizabili, în special CO_2 și apă, care vor trebui să fie eliminați din organism. Procesele catabolice celulare, care se află într-un echilibru dinamic permanent cu cele anabolice, generează de asemenea o serie de produși finali nevolatili, unii inofensivi alții nocivi, care trebuie de asemenea eliminați din organism. Respirația este funcția care asigură eliminarea CO_2 produs, împreună cu o anumită cantitate de apă, iar excreția este funcția care asigură eliminarea din organism a produșilor nevolatili rezultați ai proceselor catabolice și a substanțelor străine pătrunse în organism. Dar rolul funcției de excreție este mult mai larg, diversele organe care participă la această funcție, controlate și reglate permanent de mecanisme extrem de complexe neurohormonale, elimină și diverse substanțe utile organismului dar aflate în exces, contribuind astfel la menținerea homeostaziei mediului intern.

Funcția de excreție a produșilor nevolatili este realizată de activitatea renală, un rol secundar excretor avînd însă și alte organe cum ar fi tubul digestiv și tegumentul, iar în timpul activității sale și glanda mamară. Se poate diferenția deci o excreție renală și o excreție extrarenală, alcătuind împreună un sistem complex și perfect coordonat, care controlează permanent menținerea homeostaziei organismului.

excreţia renală

Excreția renală deține rolul fundamental în epurarea sanguină de anumite substanțe solide, inutile sau chiar toxice, uneori și de substanțe străine organismului, pe care le elimină dizolvate într-o anumită cantitate de apă. Cercetările efectuate au precizat că, pentru a elimina zilnic 1—1,5 l urină, rinichii filtrează aproximativ 180 l de plasmă, ultrafiltratul fiind supus în tubi unor procese complexe de reabsorbție și secreție, care au ca rezultat final producerea urinii definitive. La prima vedere pare destul de neeconomicos ca pentru excreția a 20—30 g uree, a cîtorva grame de sare și unor cantități și mai mici din alți constituenți urinari să filtreze o cantitate imensă de lichide și, ulterior, să intre în acțiune mecanisme complexe, care funcționează cu un mare consum de energie, pentru a recupera lichidele filtrate și odată cu ele alți constituenți plasmatici utili organismului. Dar rinichiul nu este un simplu organ excretor, ci un organ cu multiple funcții de reglare, care reies cu pregnanță dacă se urmărește succint evoluția filogenetică a funcției renale.

Protovertebratele ancestrale trăiau într-un mediu acvatic cu salinitate moderată, care avea o compoziție similară celei a lichidelor lor extracelulare. Ca urmare, excreția substanțelor rezultate din catabolism era o problemă simplă, ele fiind eliminate direct în mediul marin. În evoluția lor aceste animale au migrat în cursurile de apă dulce, unde au trebuit să se adapteze, deoarece mediul lor intern era mult mai concentrat decît mediul ambiant. Pentru a împiedica diluarea fatală a mediului lor extracelular animalele au devenit impermeabile față de mediu și ca urmare a trebuit să se dezvolte și un aparat excretor, care, odată cu eliminarea deșeurilor metabolice, trebuia să recupereze anumite substanțe necesare organismului, ceea ce a dus la dezvoltarea tubilor contorți proximali unde se face reabsorbția sărurilor (în special a clorurii de sodiu), a glucozei, a aminoacizilor etc., dar și la dezvoltarea tubilor distali capabili să dilueze urina, adică să reabsoarbă sărurile și să elimine apa. Trecerea la viața terestră a inversat problema, cel puțin în ceea ce privește apa, acum importanță fundamentală căpătînd conservarea apei necesară desfășurării reacțiilor metabolice și menținerii presiunii de filtrare necesară însăși excreției. Apariția sistemului multiplicator contracurent, care fără consum energetic realizează reabsorbția unei mari părți a apei filtrate, a permis excreția deșeurilor metabolice în soluție concentrată cu pierderi minime de apă. În sfîrșit, realizarea controlului neurohormonal a permis ca eliminările renale să fie permanent adecvate necesităților organismului, integrînd astfel funcția renală în cadrul mecanismelor complexe de menținere a homeostaziei mediului intern. Deci, rinichii sînt organe care au ca funcție fundamentală reglarea volumului și compoziției mediului intern, iar funcția

lor excretoare apare ca o consecință a activității lor de reglare.

Rinichii realizează menținerea adecvată a volumului și compoziției lichidelor extracelulare și, prin intermediul acestora, și a lichidelor celulare, prin următoarele activități:

— eliminarea apei formată sau introdusă în organism în exces față de necesități;

— eliminarea substanțelor anorganice în funcție de necesități;

— eliminarea produșilor terminali nevolatili ai metabolismului;

— eliminarea unor substanțe străine pătrunse sau introduse în organism;

— retenția unor constituenți necesari (proteine plasmatice, aminoacizi, glucoză, hormoni, vitamine etc.);

— producerea și excreția anumitor constituenți (amoniac, H^+ etc.).

Ca rezultat al acestor activități rinichii dețin un rol important în menținerea anumitor constante ale mediului intern și anume: a volumului plasmatic (izovolemia), a presiunii osmotice (izotonia), a echilibrului osmotic (izoionia), a echilibrului acido-bazic (izohidria) etc., asigurînd în același timp și epurarea organismului de substanțe inutile (uree, acid uric etc.) sau toxice.

ANATOMIA FUNCŢIONALĂ A RINICHIULUI

Rinichii, organe pereche subperitoneale, situaţi de o parte şi alta a coloanei vertebrale lombare, reprezintă principalele organe excretoare. Avînd la om o greutate de aproximativ 150 g, la rinichiul este constituit din 2 regiuni distincte macroscopic: cortexul şi medulara. Cortexul înconjoară piramidele Malpighi, care formează medulara, insinuîndu-se între acestea sub forma coloanelor Bertin. Piramidele, în formă de trunchi de con cu vîrful în jos, proemină în bazinet, constituind papile, pe suprafaţa cărora se deschid orificiile distale ale tubilor Bellini. O piramidă împreună cu porţiunea de cortex corespunzătoare constituie lobul renal, rinichiul uman fiind constituit din 8—12 asemenea lobi.

Rinichiul conţine aproximativ un milion de nefroni (11), unităţi morfofuncţionale organizate perfect structural şi funcţional pentru asigurarea funcţiilor complexe renale, fiecare nefron putînd fi considerat ca un rinichi miniaturizat. Nefronii sînt înconjuraţi de ţesut interstiţial, în care se găsesc vasele şi nervii intrarenali.

Fiecare nefron este constituit, la rîndul său, dintr-un corpuscul renal (glomerul şi capsula Bowman) şi un sistem tubular format din mai multe segmente: tubul proximal *(pars convoluta* şi *pars recta)*, ansa Henle cu o ramură subţire descendentă şi o ramură mai groasă ascendentă unite între ele printr-o buclă şi tubul contort distal *(pars recta* şi *pars convoluta)* ce se continuă printr-un segment intermediar cu tubul colector, care avînd origine embriologică diferită de celelalte segmente tubulare nu este considerat ca făcînd parte din nefron. În sfîrşit, mai mulţi tubi colectori se unesc constituind un canal Bellini, care se deschide în vîrful papilei (fig. 1).

Mamiferele superioare şi omul posedă 2 tipuri de nefroni, care diferă între ei atît morfologic cît şi funcţional şi anume: nefronii corticali, reprezentînd aproximativ 85% din totalul populaţiei nefronice, cu glomerul mic situat în corticala renală şi ansa Henle scurtă

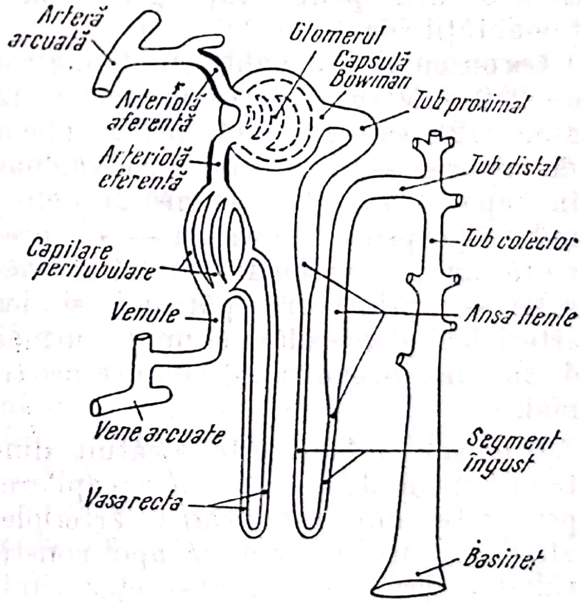


Fig. 1 — Schema funcţională a nefronului (după Guyton, 1976).

sau chiar absentă şi nefronii juxtamedulari, cu glomerul mai mare situat în medulară şi ansa Henle obişnuit lungă, cu cele 2 braţe bine dezvoltate

și cu vîrful pătruns profund în medulara renală. Între aceste 2 tipuri extreme de nefroni se găsesc numeroase tipuri intermediare, ale căror caracteristici morfologice depind de situația lor anatomică în cortex. Diferențele morfologice dintre nefroni sînt corelate cu funcția lor, nefronii cu ansă lungă fiind caracteristici rinichiului rozătoarelor care trăiesc în deșert și avînd deci un rol fundamental în procesele de concentrare a urinii și conservarea optimă a apei (24) (26) (27).

Cortexul renal conține glomerulii și tubii contorți proximali și distali, iar medulara este împărțită în 2 zone de către linia de origine a segmentelor largi ascendente ale anselor Henle lungi, zona externă a medularei fiind împărțită la rîndul său în două de către extremitatea inferioară a părții drepte a tubilor contorți proximali.

Cercetările morfologice, în special cele de electronomicroscopie, au furnizat numeroase date asupra structurii diverselor segmente ale nefronului, extrem de utile pentru înțelegerea funcționalității lor.

Corpusculul Malpighi, cu diametrul de 200—250 μm și volum de 0,0042 mm^3 (12), este format dintr-un ghem de capilare — glomerulul —, invaginat în capătul dilatat și închis al nefronului — capsula Bowman — și prezintă un pol vascular — hilul glomerular —, prin care pătrund și ies arteriolele glomerulare și un pol urinar de la care începe tubul contort proximal.

Glomerulul este alcătuit dintr-un ghem de 4—12 bucle capilare, provenite din ramificarea arteriolei aferente, care se reunesc apoi constituind arteriola eferentă — rețea capilară interpusă între 2 arteriole (fig. 2). În interiorul corpusculului malpighian capilarele formează arborizații lobulare în număr de 8, care împreună cu mezangiul formează lobulii, comparați cu feliile de portocală. Date recente precizează că în interiorul lobulilor, în cadrul fiecărei anse capilare, există numeroase anastomoze (la om între 20—40), dar nu au putut fi evidențiate anastomoze interlobulare și de aceea lobulii sînt considerați ca unități anatomice și funcționale (4). Rețeaua de

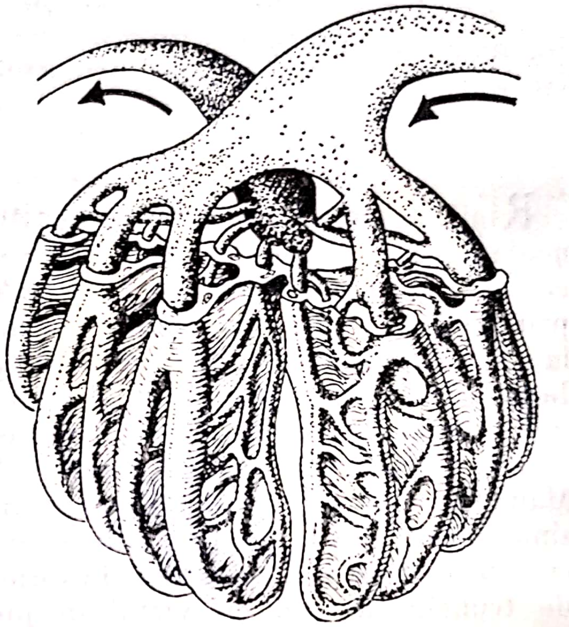


Fig. 2 — Reprezentarea schematică a glomerulului uman (după Guyton, 1976).

capilare glomerulare, la nivelul cărora fluxul sanguin este încetinit, turbulența redusă și suprafața mult crescută, constituie o structură adecvată pentru filtrarea relativ ușoară a unor constituenți plasmatici, în timp ce elementele figurate sanguine se scurg ca un curent axial direct și rapid spre arteriola eferentă (25). Lobulii glomerulari sînt constituiți, la rîndul lor, dintr-un ax central, reprezentat de spațiul intercapilar (mezangium) și din capilare, care se răsucesc în elice în jurul acestui ax (13).

Mezangium (stroma glomerulară) constituie de fapt o tijă, care începe în regiunea hilului glomerular (polul vascular) și se extinde prin ramificații în regiunea axială a lobulilor glomerulari, reprezentînd structura de suport și de susținere a capilarelor. Axul mezangial este constituit din celule și matrice. Celulele mezangiale, dotate cu o mare reactivitate și

capacitate de adaptare atît în condiții fiziologice cît și în cele patologice, sînt asemănătoare celulelor musculare netede. Pe suprafața membranei acestor celule s-au descris fibre fine dispuse perpendicular, iar în zona de contact cu peretele capilarelor, există niște expansiuni care prolabează constant în lumenul capilar și, uneori, prelungiri în spre lamina rară internă. Nucleul celulelor mezangiale are o densitate mai mare decît cel al celulelor endoteliale și al podocitelor, iar citoplasma bogată în organite conține granulații asemănătoare celor din celulele aparatului juxtaglomerular, considerate ca o continuare a celulelor miocitare din media arteriolelor aferente și eferente. Celulele mezangiale prezintă o mare varietate de formă și volum și îndeplinesc, probabil, în afară de rolul de suport, numeroase alte funcții, printre care: fagocitoza, sinteza matricei mezangiale și a membranei bazale, depozitarea și transportul unor substanțe cu structură chimică complexă, participarea la procesele de cicatrizare a leziunilor glomerulare etc. (4) (23).

Matricea mezangială, obișnuit destul de redusă în glomerulii normali, este formată din substanță fundamentală, fibrile de colagen, mucopolizaharide etc. și, probabil, că participă la reglarea debitului sanguin în capilarele glomerulare (12).

Peretele capilarelor glomerulare este alcătuit din endoteliu și membrană bazală, ambele avînd anumite proprietăți determinate de funcția lor. Celulele endoteliale — prima structură care separă sîngele de spațiul capsular — sînt insuficient delimitate, dînd uneori impresia unui strat discontinuu. Aceste celule, cu nucleu dens, alungit, uneori pliat, proeminînd în lumenul capilar și cu citoplasmă periferică subțire (0,05 μ) fenestrată de pori — *lamina fenestrata* (12) (24), conține un număr redus de organite celulare (doi centrioli, mitocondrii, reticul endoplasmic neted și rugos și, ocazional, granule de ribonucleoproteine libere), precum și numeroase vezicule de pinocitoză. Microscopia electronică a precizat că la intervale regulate celulele endoteliale devin foarte subțiri, sau chiar dispar, între ele apărînd fenestrații, cu diametrul apreciat diferit de diverși autori între 70—100 Å și 400—1 000 Å (25) (26) (21) (14) (13), obturate, după unii autori, printr-o membrană (diafragm), cu structură de sită, constituită din trei inele fibroase concentrice solidarizate prin fibre radiare cu grosimea de 15 Å, inelul mijlociu putîndu-se lărgi pentru a permite trecerea moleculelor care filtrează. Se acceptă în general că diafragmul ar consta din componentele externe ale celor două unități membranare (invaginări ale plasmalemei) și reprezintă sediul fundamental al filtrării. Stratul intern al diafragmului, pliat la marginea fenestrației, este constituit dintr-un dublu strat proteic, căruia i se atașează un strat de mucoproteine sau mucopolizaharide. Această rețea este străbătută cu ușurință de moleculele mici, dar oprește moleculele mari proteice din plasmă. În condiții fiziologice porii ar avea dimensiuni inegale, 1—2 din ei depășind dimensiunile celor mai mici molecule proteice din plasmă și explicînd prezența unor mici cantități de albumină în ultrafiltrat (20—90 mg/100 ml, adică 0,2—0,3% din concentrația plasmatică, respectiv, peste 25 g în 24 ore), precum și a unor mici cantități de hemoglobină (sub 5 mg/100 ml sau 0,5% din concentrația plasmatică). Deși structura descrisă poate explica foarte bine procesul filtrării glomerulare, s-a stabilit că anumite molecule plasmatice sînt transportate și activ prin citoplasma celulelor endoteliale, în vezicule de pinocitoză, care odată cu lichidul înglobează și aceste substanțe.

Existența reală a acestor fenestrații (pori) este pusă la îndoială de unii autori, care le consideră doar ca simple subțieri ale citoplasmei endoteliului

capilar — *lamina atenuata*. Dar s-a emis şi părerea că porii celulelor endoteliale ar fi prea mari ca să poată opri transferul componenţilor plasmatici, rolul lor fiind doar cel al unei membrane filtrate grosolane, care reglează accesul acestor constituenţi la nivelul membranei bazale (19) (25).

Suprafaţa celulelor endoteliale aproape de regiunea mezangială prezintă nişte prelungiri citoplasmatice în spre lumenul capilar, multe falduri celulare *(cytofolds)*, ale căror număr şi dimensiuni cresc în anumite procese patologice glomerulare. Tumefierea endoteliului capilar în cursul unor afecţări renale (glomerulonefrite, eclampsie etc.), poate determina uneori chiar obstrucţia totală a lumenului vascular.

Membrana bazală a capilarului glomerular pare să fie singura structură continuă a membranei filtrante, comportîndu-se ca o adevărată barieră selectivă în procesul filtrării glomerulare. Formată prin contopirea membranei bazale a endoteliului capilar cu aceea a epiteliului visceral capsular, ea are o grosime, variabilă în funcţie de specie şi vîrstă, cuprinsă la om între 2 300—3 000 Å (la copil 1 500 Å şi la bătrîni pînă la 3 000 Å) (4) (17). Membrana bazală acoperă endoteliul capilar în partea opusă lumenului, iar în porţiunea centrală a lobulului, prin invaginare, înconjoară o parte din spaţiul intercapilar, sărind de la un capilar la altul, ceea ce face ca o porţiune a peretelui capilar să fie delimitată numai de matricea mezangială *(basement membrane-like)*. Membrana bazală are o structură laminată, fiind constituită dintr-o zonă centrală osmiofilă, mai densă *(lamina densa)*, avînd grosimea de aproximativ 500 Å, mărginită de o parte şi alta de două zone osmiofobe, mai puţin dense, *lamina rara* internă groasă de 200—300 Å şi *lamina rara* externă groasă de 500—600 Å. Lamina rară externă este net demarcată de fanta de filtrare, care conectează cele două picioruşe ale proceselor adiacente, în timp ce lamina rară internă este mai puţin clară, materialul amorf înconjurînd celulele mezangiale (1) (fig. 3).

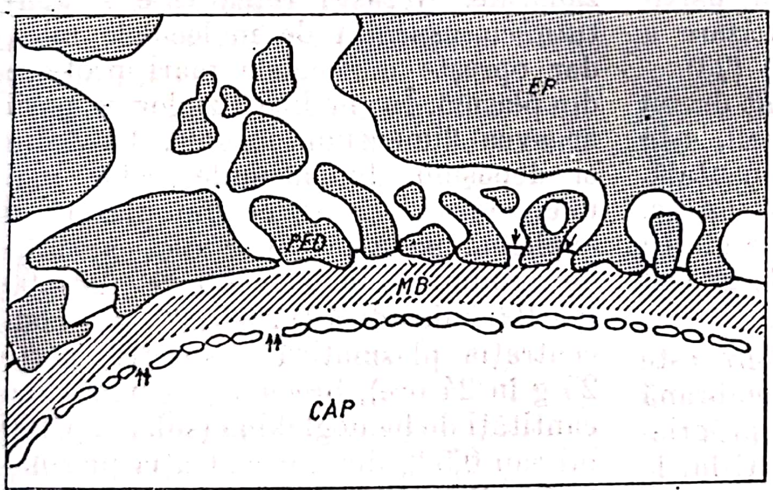


Fig. 3 — Schema peretelui capilarelor glomerulare văzute la microscopul electronic (x 38 000).
EP = celulă epitelială; PED = pedicele; MB = membrană între baza pedicelelor (după Hamburger şi Grünfeld, 1973).

Structura biochimică a membranei bazale este extrem de complexă, ea fiind considerată ca un gel hiperhidratat de mucoproteine şi mucopolizaharide, în a cărui structură amorfă sînt incluse elemente fibrilare fine, cu diametrul de 20—40 Å (50—70 Å), formînd o reţea (sită) care împiedică trecerea moleculelor a căror moleculă depăşeşte 110 Å (coloizii plasmatici), dar se lasă străbătută de apă şi substanţele micromoleculare în soluţie (15) (27). La nivelul celor două structuri mai clare fibrilele sînt mai rare şi orientate perpendicular pe membrana celulelor endoteliale şi epiteliale, iar în lamina densă fibrilele în număr mare, ţesute dens, nu au nici o orientare. Studii mai recente, utilizînd metode fizico-chimice şi enzimatice, au precizat că principalii constituenţi biochimici ai membranei

bazale sînt glicoproteinele și colagenul, care se află sub formă de tropocolagen, fără periodicitatea caracteristică, fiind constituit din trei lanțuri α_1 identice, conținînd de două ori mai multă hidroxilizină și cu 30% mai multă glicină decît colagenul din membranele bazale obișnuite (20) (27).

Factorii care participă la generarea, menținerea și degradarea membranei bazale sînt încă puțin cunoscuți. Cercetări recente par totuși să atribuie produșilor sintetizați de celulele podocitare și mezangiale rolul principal în procesul de reînnoire a membranei bazale. Reacțiile membranei bazale la variate agresiuni par a fi esențiale în patogenia unor nefropatii (sindromul nefrotic) (8).

Membrana bazală, separînd celulele endoteliale de cele ale epiteliului visceral al capsulei Bowman pe toată întinderea glomerulului, este considerată de cei mai mulți autori drept componenta principală a membranei filtrante. Cercetările efectuate au precizat că în timp ce moleculele mici (glucoza, ureea, electroliții etc.) trec cu ușurință prin „sita" moleculară a membranei bazale, moleculele mai mari (feritina, proteinele plasmatice etc.) sînt reținute de *lamina densa*, producînd chiar lichefierea membranei la locul de contact, probabil ca urmare a presiunii pe care o exercită (4).

Capsula Bowman, care înconjoară ca o cupă glomerulul capilar, este formată din două foițe, una externă (parietală) și cealaltă internă (viscerală), între care se delimitează spațiul capsular unde se adună urina primară. Foița externă a capsulei, care la nivelul polului vascular se răsfrînge continuîndu-se cu foița internă, este formată dintr-o membrană bazală de natură mucopolizaharidică, avînd la exterior țesut fibros în contact direct cu țesutul interstițial și la interior un singur strat de celule epiteliale, de formă cubică sau turtită, lipsite de activități funcționale, care se continuă apoi cu celulele epiteliale ale tubului contort proximal (16). Foița internă a membranei bazale, care vine în contact intim cu capilarele glomerulare, este alcătuită din celule epiteliale speciale numite podocite.

Celulele epiteliale ale capsulei Bowman (podocitele sau pericitele) formează deci stratul extern al membranei filtrante glomerulare, fiind în același timp și structura cea mai complexă a acesteia. Podocitele, variabile ca volum, dar fiind totuși cele mai mari dintre cele 4 tipuri de celule glomerulare, au nucleul mai mare comparativ cu cel al celulelor endoteliale, citoplasma mai densă, bazofilă și un mare număr de organite celulare, ceea ce dovedește o intensă activitate metabolică, în special în sinteza și regenerarea laminei dense (27).

Podocitele sînt așezate pe un singur strat și nu aderă strîns la lamina rară externă a membranei bazale, de care le separă spațiul subpodocitar. Aceste celule prezintă numeroase prelungiri citoplasmatice (de ordinul miilor), unele mai groase, denumite procese podocitare (trabecule, creste sau prelungiri primare), din care se desprind apoi în unghi drept alte prelungiri mai subțiri și mai ramificate, numite pedicele (procese pediculate sau prelungiri secundare), care se proiectează pe o distanță de 250—600 Å pînă la nivelul exteriorului membranei bazale, fixîndu-se de acesta, sau înfundîndu-se pînă la nivelul laminei rare externe, cu care se conectează printr-o lamă citoplasmatică subțire a cărei existență este încă discutată la om *(filtration slit membrane)*, sau ajungînd chiar mai departe pînă la ghemul de capilare (27).

Între celulele epiteliale înălțate pe pediculi și membrana bazală există spațiul subpodocitar de 3 000—5 000Å înălțime și 240 Å lungime, care prin niște spații denumite fante epiteliale *(slit pore)*, cu diametrul de 500—1 000 Å, realizează un sistem complex de

lacune şi canale care puse cap la cap ar avea o lungime totală de 2 000—4 000 mile (24). Aceste spaţii ar împiedica filtrarea particulelor cu diametrul mai mare de 70 Å (proteinele plasmatice etc.), permiţînd trecerea liberă a lichidelor şi a substanţelor plasmatice micromoleculare.

Cercetări recente au elucidat pe rinichiul de şoarece şi de şobolan structura lamei diafragmatice *(slit membrane)*, care s-a dovedit a fi formată din punţi transversale, cu diametrul de aproximativ 70 Å şi lungime de 140 Å, separate regulat şi alternant, dînd aspectul unui fermoar, prin spaţii care sînt conectate de membrana celulară a piciorușului adiacent prin intermediul unei structuri filamentoase centrale, lată de 110 Å (fig. 4). La nivelul acestor prelungiri există şi

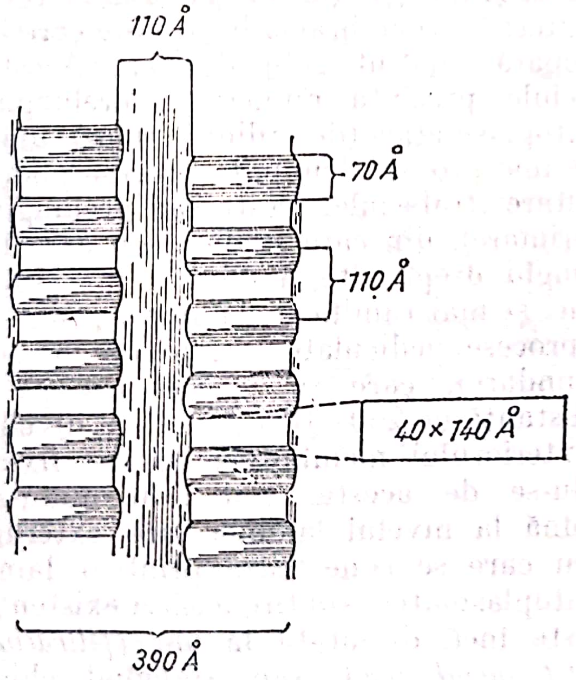


Fig. 4 — Schema lamei diafragmatice *(slit membrane)* incluzînd dimensiunile porilor (după Rodewald şi Karnovsky, 1974).

cîteva organite celulare, precum şi numeroase vezicule (cu diametrul de 400—600 Å), demonstrînd o activitate pinocitară (4).

Cercetările electromicroscopice au evidenţiat în citoplasma podocitelor prezenţa unui complex Golgi bine dezvoltat, a ribosomilor liberi, a reticulului endoplasmic neted şi ruguos, precum şi a lisosomilor şi microtubilor. Se pare chiar că aceste celule ar absorbi şi metaboliza moleculele care au străbătut lamina densa şi că podocitele ar interveni în reglarea filtrării, acţionînd ca „monitori" pe membrana bazală (9). În sfîrşit, s-a constatat că sub *filtration slit membrane* se află un strat extern de mucopolizaharide, gros de 120 Å, care depăşeşte şi reacoperă, după unii autori, pedicelele, umplînd interstiţiile dintre aceste prelungiri a căror încărcătură negativă constituie o ultimă barieră ce se opune trecerii macromoleculelor plasmatice încărcate electropozitiv (6).

Studiile electronomicroscopice au furnizat unele argumente în favoarea existenţei unor pori în structura membranei filtrante, dar o serie de cercetări recente nu au putut confirma existenţa unor căi preformate, a unor pori cilindrici cu dimensiuni fixe, ci pledează mai degrabă pentru un sistem de canale hidrice efemere, sau pentru proprietăţile de gel hidratat ale membranei bazale, în care componentele proteice şi lipidice legate lax (7) facilitează trecerea liberă a moleculelor mici şi se opune transferului moleculelor de dimensiuni mari.

Sistemul tubular — cel de al doilea element constitutiv al nefronului — are o lungime variabilă între 20—44 mm, în funcţie de tipul de nefron (cortical sau juxtamedular). Lungimea totală a tubilor puşi cap la cap ar fi de aproximativ 80 km, iar suprafaţa lor totală de aproximativ 6 m² (8). Se descriu mai multe segmente tubulare cu structură şi funcţii diferite (fig. 5).

Tubul proximal, situat în cortex, obişnuit în strînsă vecinătate cu glomerulul, lung de 12—24 mm şi cu diametrul de 50—65 μ (24) (27) (totalitatea tubilor proximali din ambii rinichi realizînd o lungime de aproximativ

40 km şi o suprafaţă activă de 2 m^2), este alcătuit dintr-o primă porţiune conturnată *(pars convoluta)*, urmată de o porţiune dreaptă *(pars recta)*, care constituie prima parte a ansei Henle. Membrana bazală a tubului proximal, continuare a celei glomerulare, este formată dintr-un strat dens, cu structură biochimică asemănătoare celei glomerulare, cu aspect omogen şi cu filamente, separată de plasmalema bazală printr-o zonă cu densitate intermediară (12). Permeabilă pentru apă şi micromolecule, membrana bazală constituie nu numai o structură de suport, dar şi material pentru regenerarea epiteliului tubular lezat (24). Pe această membrană bazală sînt situate într-un singur rînd nefrocitele, care în porţiunea contortă sînt celule înalte, cu nucleu mare, ovalar, situat central cu 1—2 nucleoli, şi cu citoplasmă bogată în organite (numeroase mitocondrii, complex Golgi bine dezvoltat, reticul endoplasmic, microtubi, ribosomi, lisosomi etc.), dispuse paralel cu axul mare al celulei de la bază şi pînă la apex, dînd citoplasmei aspectul striat descris de microscopia optică, au o formă rotundă sau extrem de contorsionată, diametrul de 0,2—0,5 μ şi lungimea pînă la 10 μ. Între cele două membrane mitocondriale, dintre care cea internă formează creste orientate perpendicular pe axul mare al celulei, se află un spaţiu care conţine matricea şi granule electronodense, configuraţie legată de existenţa unor componenţi implicaţi în transportul de electroni şi în procesele de fosforilare oxidativă. Uneori mitocondriile sînt situate în nişte mici compartimente, delimitate de invaginări ale membranei bazale, numite canale bazale (12) (24), astfel realizîndu-se o creştere masivă a suprafeţei celulare, dispozitiv structural important pentru funcţia acestui segment tubular implicat, între altele, în transportul apei din lumenul tubular în capilarele peritubulare. Cercetările electronomicroscopice au precizat că între aceste membrane (invaginări) intracitoplasmatice rămîn nişte spaţii foarte fine (0,015—0,030 μ), alcătuind sistemul cisternal paramembranar, reprezentînd de fapt prelungiri ale substanţei fundamentale şi chiar ale mediului interstiţial. Aceste spaţii, înguste în repaus, par a se

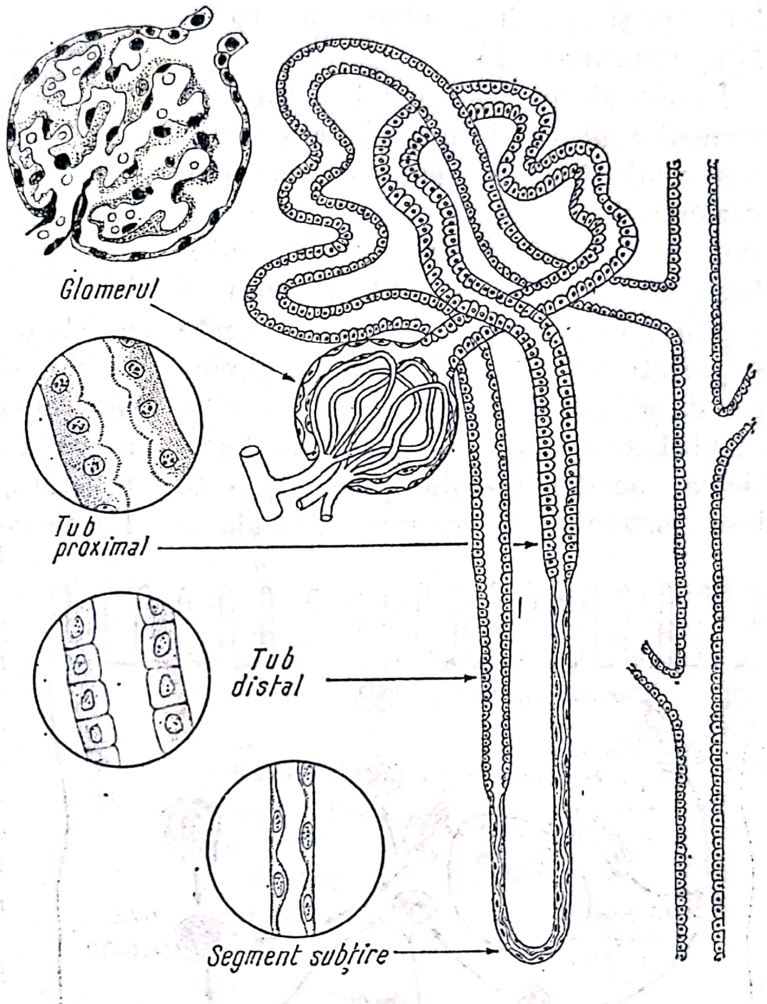


Fig. 5 — Structura morfologică a segmentelor nefronului (după Smith, 1935).

destinde cu apă, realizînd aspectul unor vezicule intracitoplasmatice, deși în realitate sînt extracelulare. Se presupune că presiunea crescută rezultată prin umplerea acestor spații ar împinge lichidul prin membrana bazală în interstițiu și apoi în capilarele peritubulare învecinate (24).

În citoplasma nefrocitelor din segmentul contort al tubului proximal a fost evidențiată prezența a numeroase vezicule de pinocitoză, altele reprezentînd procesele de heterofagie, autofagie și exocitoză (fig. 6), precum și a numeroși microtubi și a unei bogate și variate activități enzimatice, suportul diferitelor activități celulare. Elementul morfologic cel mai caracteristic al acestor celule epiteliale este însă prezența în regiunea apicală a

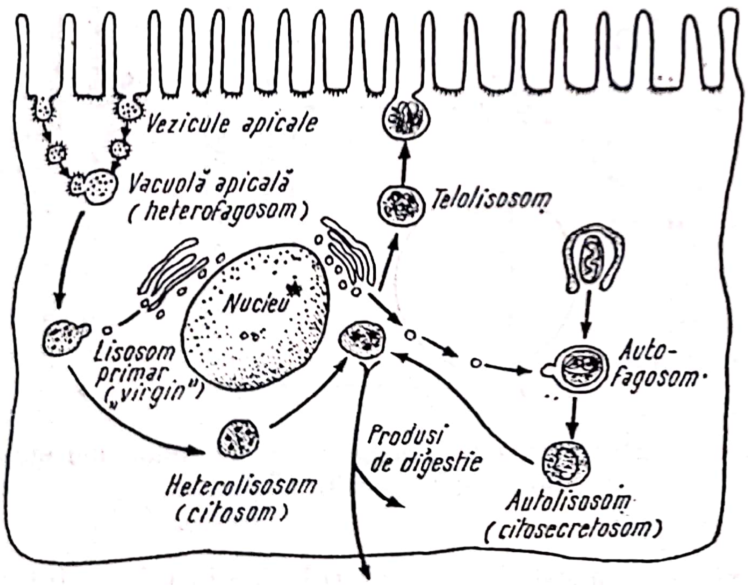


Fig. 6 — Schemă ilustrînd procesele celulare de heterofagie, autofagie și exocitoză (după Brenner și Rector, 1976).

membranei a numeroși microvili (la șoarece 6 500 pe celulă), acolați unul de altul dar nu lipiți, cu lungime de aproximativ 1 μ, lățime de 500 Å, diametrul de 60 Å și suprafață de 215 μ^2, realizînd aspectul de „margine în perie" al membranei luminale, descris de mult prin microscopia optică (fig. 7). Acest dispozitiv structural mărește considerabil suprafața celulară (de 20—40 ori), ajungîndu-se pentru totalul nefronilor la creșteri de la 2 m² la 5 m² (24) (27). Microvilii sînt egali între ei, lungimea lor fiind variabilă în funcție de specie, vîrsta nefronului și anumite afecțiuni renale. Microvilii, PAS-pozitivi, sînt constituiți din molecule mucopolizaharidice așezate în axul lung al filamentului de citoplasmă și din numeroase molecule de lipoizi aranjate între moleculele de proteine, perpendicular pe acestea. S-a sugerat că microvilii ar fi dotați cu proprietăți contractile, din cauza similitudinii structurii lor cu aceea a filamentelor actinice (27). La nivelul „marginii în perie" a nefrocitelor se găsesc numeroase enzime, printre care: ATP-aza-Mg^{2+} și Na^{+} -K^{+} -dependentă, aminopeptidaza, 5-nucleotidaza, fosfataza alcalină, maltaza, trehalaza etc. (24) (27), cu rol deosebit în procesele de reabsorbție activă, în acest segment al nefronului realizîndu-se reabsorbția a aproximativ 85% din filtratul glomerular.

Porțiunile laterale ale membranei nefrocitelor din segmentul contort contractă o serie de joncțiuni complexe cu celule vecine (desmosomi, interdigitații și nexosomi), constituind și niște căi de scurtcircuitare cu rezistență joasă, care coexistă cu căile cu rezistență crescută din porțiunile apicale și bazale ale membranelor, căi ce dețin un rol important în reglarea netă a reabsorbției apei și a substanțelor în soluție, prin dezvoltarea unui gradient de presiune hidrostatică (27) (28).

Nefrocitele din segmentul drept al tubului proximal sînt celule epiteliale

cuboide, avînd o „margine în perie" mai slab dezvoltată, cu microvili mai scurţi, invaginaţii bazale ale membranei mai puţin numeroase, conţin mari cantităţi de lipofuscină şi mitocondrii mai puţine, aspect morfologic care

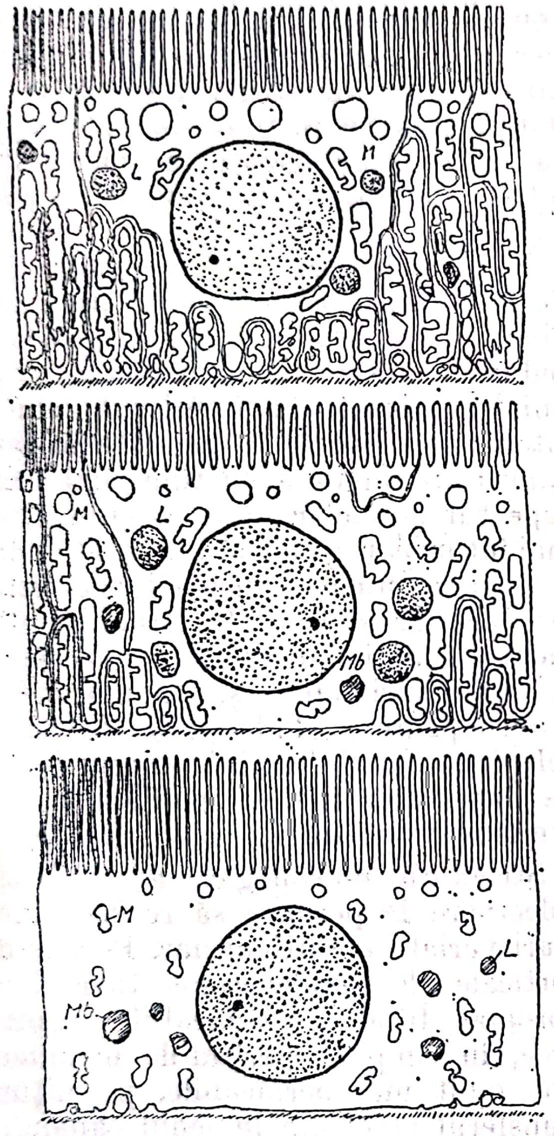


Fig. 7 — Reprezentare schematică a caracteristicilor morfologice ale celor 3 segmente ale tubului proximal.
Mb = microcorpusculi M = mitocondrie; L = lisosom (dupd Brenner şi Rector, 1976).

indică o activitate celulară mai redusă (24) (27).

Ansa Henle, prezentă numai în rinichii animalelor care au capacitatea de a concentra urina, are dimensiuni diferite după apartenenţa sa la nefronii corticali sau la cei juxtamedulari, în primul caz fiind scurtă sau chiar absentă, iar în al doilea fiind lungă şi coborînd în medulară, uneori pînă la vîrful papilei (24) (12), între aceste extreme existînd toate tipurile intermediare.

Segmentul subţire al ansei, lung de 0—14 mm şi avînd diametrul extern de 14—22 μ (24), este constituit obişnuit din două braţe unite printr-o ansă, porţiunea descendentă avînd calibrul mai redus şi lumenul îngust, iar porţiunea ascendentă avînd calibrul mai mare şi lumenul mai larg. Epiteliul acestui segment al nefronului are un aspect asemănător celui din *pars recta* a tubului proximal pe care îl continuă, fiind format din celule turtite, fără „margine în perie", cu nucleu voluminos, bogat în cromatină şi citoplasmă cu puţine organite, indicînd o activitate metabolică redusă. Membrana acestor celule prezintă numeroase interdigitaţii care se unesc cu cele ale celulelor vecine, realizînd în ansamblu un aspect de meduză. Pe secţiuni longitudinale se observă că proeminenţa de pe o latură a unei celule este situată în dreptul excavaţiei dintre două celule situate pe latura opusă lumenului, prin acest aranjament structural obţinîndu-se un aspect în zig-zag, care încetineşte viteza de scurgere a lichidului prin tub şi favorizează procesele de reabsorbţie.

Segmentul gros al ansei Henle, lung de 6—18 mm (24) are un traect ascendent ajungînd pînă la glomerulul său şi trecînd în imediata vecinătate a arteriolei aferente, care în această zonă conţine celulele juxtaglomerulare. La acest nivel sînt modificate şi celulele epiteliului tubular constituind *macula densa* (a se vedea „Aparatul juxtaglomerular"). Structura segmentului gros al ansei Henle este similară celei a părţii drepte a tubului distal, constînd din celule epiteliale, cu „margine în perie" rudimentară şi cu spaţii intercelulare foarte mici, acest segment al tubului fiind sediul în special

al transportului activ al Na^+ împotriva unor gradiente electrice şi de concentraţie. Celulele epiteliale sînt cilindrice, sărace în microvili şi organite celulare, aspect structural care se corelează foarte bine cu diminuarea procesului de reabsorbţie a apei şi cu impermeabilitatea pentru uree. Din loc în loc celulele epiteliale prezintă nişte îngroşări ale membranei bazale, denumite bare terminale, care au rolul de a asigura solidarizarea intercelulară, dar probabil şi de a stînjeni şi mai mult reabsorbţia apei.

Tubul distal, ceva mai scurt decît cel proximal, lung de 4,5—6,2 mm şi cu diametrul exterior de 20—50 μ (24) (27), este constituit de asemenea din două porţiuni diferite morfologic şi funcţional: *pars recta* care continuă ansa Henle şi *pars convoluta*. Pars recta este constituită din celule epiteliale cuboide, fără „margine în perie", cu citoplasma bazală striată datorită acumulării de mitocondrii, în special la nivelul invaginaţiilor membranei bazale.

Pars convoluta, situată în cortexul renal, are o structură mai puţin complexă, cu excepţia zonei denumită *macula densa*, fiind constituită din celule epiteliale înalte, cu membrana bazală prezentînd multiple invaginări, în faldurile cărora se găsesc numeroase mitocondrii alungite, explicînd aspectul striat al citoplasmei bazale.

Membrana bazală a tubului distal este mai groasă comparativ cu aceea a tubului proximal (24) (12).

Tubii distali, după unul sau mai multe pasaje intermediare, se unesc într-un tub comun, o piesă de conexiune scurtă, cu epiteliul granulat, de culoare mai închisă, probabil de origine tubulară distală, printre care se găsesc celule ductale cu citoplasmă mai clară. Această piesă de conexiune se continuă cu *tubul colector*, care coboară din cortex în medulara renală şi care, deşi din punct de vedere embriologic diferă pe nefron, din punct de vedere funcţional prezintă multe similitudini cu tubul distal.

Tubii colectori, avînd o lungime de 20—22 mm şi diametrul exterior de 100—200 μ (24) (27), consideraţi înainte doar ca simple canale de conducere, s-a dovedit a participa la procesul de concentrare a urinii, la reglarea acidifierii urinii, la secreţia de K^+ şi economisirea Na^+ (în stările de depleţie sodată), ceea ce justifică includerea lor ca parte componentă a nefronului, într-o definiţie funcţională a acestuia (24).

Tubii colectori au un singur rînd de celule epiteliale cuboide, fără „margine în perie", datorită numărului redus de microvili, cu nuclei rotunzi, uniform situaţi în interiorul celulei, citoplasma săracă în organite în porţiunea proximală a ductului, explicînd aspectul mai clar, dar cu citoplasmă mai întunecată şi bogată în mitocondrii şi acizi ribonucleici în porţiunea distală, care ar reprezenta probabil elementul funcţional corelat cu procesele de schimburi ionice şi amoniogeneză. Nu se poate exclude posibilitatea că cele două tipuri de celule ar reprezenta de fapt două stări funcţionale ale aceluiaşi tip celular.

Structura morfologică a canalelor colectoare le permite să reziste unor mari variaţii ale pH urinar. Porţiunile corticale ale canalelor colectoare sînt aproape total impermeabile pentru uree, în timp ce porţiunile medulare sînt mult mai permeabile, permiţînd transferul ureei din lumenul canalului în spaţiul interstiţial, proces de importanţă deosebită pentru concentrarea urinii. Permeabilitatea pentru apă a ambelor porţiuni ale canalului colector este controlată esenţial de către hormonul antidiuretic retrohipofizar (ADH).

Ţesutul conjunctiv interstiţial, care se află între nefroni, vasele şi nervii intrarenali şi stabileşte numeroase relaţii internefronice şi vasculo-nefronice (12), este mai bogat reprezentat în

jurul ansei Henle şi al tubilor colectori. Acest ţesut este format din celule conjunctive fuziforme, orientate cu axul longitudinal perpendicular pe axul longitudinal al tubilor şi vaselor. Citoplasma acestor celule este bogată în organite şi prezintă numeroase prelungiri, care stabilesc relaţii atît cu tubii cît şi cu vasele. Spaţiile intercelulare sînt ocupate de substanţa fundamentală, conţinînd numeroase fibre conjunctive şi celule interstiţiale de tip I, II şi III după caracteristicele lor morfologice, celule care conţin, printre altele, şi precursori ai prostaglandinelor, în special celulele interstiţiale medulare fiind implicate în sinteza renală a acestor importanţi mediatori. Celulele interstiţiale probabil că mai deţin şi alte roluri printre care: fagocitoza, formarea matricei interstiţiale, „ţinta" pentru ADH, capacitatea contractilă etc. (27).

Aparatul juxtaglomerular este o structură complexă neuromioepitelială, situată la nivelul hilului glomerular, între arteriola aferentă şi cea eferentă, glomerul şi partea din hilul distal care vine în contact cu acesta şi este constituită din 3 componente (17) (12) (18) (22): celulele granulare mioepiteliale, *macula densa* şi lacis (fig. 8).

Celulele granulare mioepiteliale reprezintă o diferenţiere epitelioidă a celulelor din tunica medie a arteriolelor aferente, la 30—50 μ proximal de glomerul ţesutul elastic din peretele arteriolar diminuînd progresiv şi celulele musculare devenind mai rotunde Aşezate pe o membrană bazală identică cu aceea a celulelor musculare netede, aceste celule epiteliale, care au înlocuit celulele musculare netede, au un nucleu mare, citoplasmă bogată în mitocondrii, reticul endoplasmic abundent, aparat Golgi bine reprezentat, ribosomi şi granule cu structură omogenă şi densitate moderată, osmiofile, considerate ca un produs de secreţie. Mult mai rar în citoplasmă se găsesc miofibrile, argument puternic pentru originea comună a acestor celule cu celulele musculare netede din media arteriolară. Nefronii corticali au un aparat juxtaglomerular mai bine dezvoltat şi în celulele epiteliale un număr mai mare de granule decît glomerulii juxtamedulari.

Fixarea electiv pe aceste celule a anticorpilor antirenină dovedeşte că granulele din aceste celule mioepiteliale conţin renină, enzimă care activează angiotensinogenul generînd angiotensină, cel mai puternic agent vasoconstrictor natural. Semnificaţia densităţii granulelor celulare este încă în discuţie, unii autori considerînd hiper-

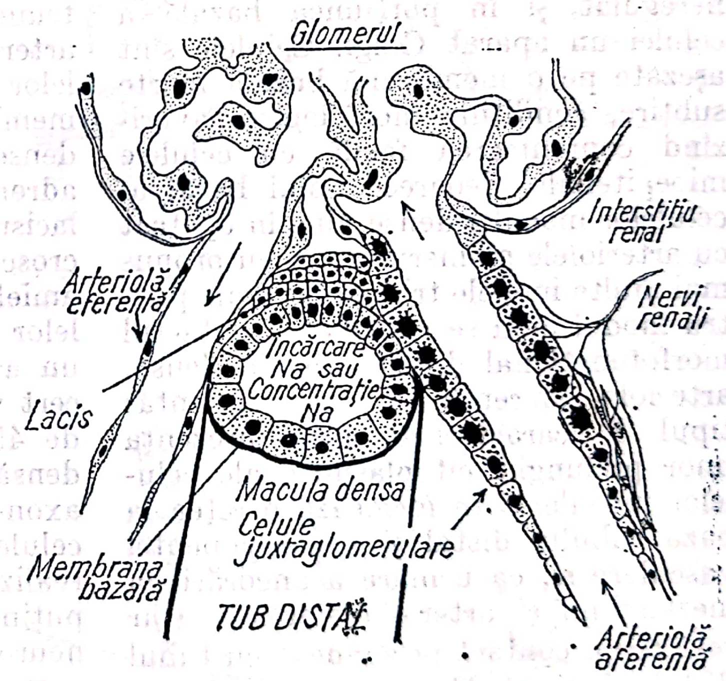


Fig. 8 — Reprezentarea schematică a aparatului juxtaglomerular (după Davis şi Freeman, 1976).

granularea ca indice al reducerii activităţii secretorii a aparatului juxtaglomerular, iar alţii ca o dovadă a creşterii secreţiei de renină. S-a emis însă şi ipoteza că renina ar fi de fapt produsă în celulele maculei dense,

fiind apoi transportată în celulele din pereţii arteriolari după activarea unui transportor, consecutiv creşterii concentraţiei Na^+ în celulele care sintetizează enzima.

Macula densa constă dintr-un grup de celule epiteliale mai înalte, cu o dispoziţie specială în palisadă, prezente pe circumferinţa tubului contort distal în apropierea hilului glomerular, atingînd celulele juxtaglomerulare şi arteriola aferentă. Celulele maculei dense diferă de cele tubulare fiind mai înalte ca acestea şi avînd nucleul mai mare. Studiile electronomicroscopice au evidenţiat existenţa unor pliuri, care la nivelul polului bazal al membranei celulare au aspectul de falduri şi la polul apical de microvilozităţi, iar în citoplasma clară a acestor celule prezenţa unor mitocondrii rare şi subţiri, răspîndite neregulat, şi în porţiunea bazală a celulei un aparat Golgi. Celulele sînt aşezate pe o membrană bazală foarte subţire, condiţiile morfologice favorizînd comunicarea facilă cu celulele mioepiteliale, deoarece polul bazal al celulelor maculei dense vine în contact cu arteriolele glomerulare. S-au propus mai multe modele tridimensionale pentru modul cum se realizează contactul morfofuncţional dintre macula densa, arteriola aferentă şi cea eferentă: tipul I, caracterizat prin prezenţa unor prelungiri citoplasmice ale celulelor maculei care formează o reţea la baza tubului distal şi a componentei vasculare şi, ca urmare a ancorării la mezangium şi arteriola eferentă, s-ar realiza un contact permanent cu tubul distal şi tipul II, constituit dintr-o simplă apropiere între membranele bazale ale tubului distal (departe de hilul glomerular) şi cele ale arteriolei aferente, contactul fiind reversibil. În ambele tipuri de contact spaţiul foarte îngust dintre membrane ($1\,500 \pm 500$ Å) facilitează transportul substanţelor active.

Lacis (Polkissen — perniţe polare — sau celulele Goormaghtigh) este o formaţie constituită dintr-o masă de substanţă fundamentală în care se găsesc nişte celule mici, agranulare, în strînsă corelaţie spaţială cu celulele mezangiale, cu arteriolele glomerulare şi cu macula densa. Celulele lacisului prezintă o mare asemănare morfologică cu celulele mezangiale, care se prelungesc în interstiţiul glomerular, avînd citoplasmă agranulară şi nucleul cu un nucleol bine dezvoltat. Spaţiile dintre celulele lacisului sînt mai largi şi mai profunde, permiţînd astfel un contact direct cu urina tubulară. Semnificaţia funcţională a acestei formaţiuni rămîne încă necunoscută (fagocitoză? pinocitoză?)

Aparatul juxtaglomerular are o bogată inervaţie vegetativă predominant simpatică. Nervii vegetativi pătrund prin hilul renal şi, însoţind arterele, se termină în pereţii arteriolelor aferente şi eferente, în contact cu membrana bazală a celulelor maculei dense (unde s-au identificat atît fibre adrenergice cît şi colinergice) şi ale lacisului (5) (18). Studiile electronomicroscopice au precizat că aceste fibre amielinice, ajungînd în apropierea celulelor aparatului juxtaglomerular, iau un aspect vezicular, fiind identificate cert vezicule adrenergice cu diametrul de 450 Å şi cu o zonă centrală mai densă. Între membrana complexului axon-celulă Schwann şi membrana celulei aparatului juxtaglomerular se realizează o joncţiune specială, mai puţin precis delimitată, analogă plăcii neuromusculare (4).

Funcţiile aparatului juxtaglomerular sînt cunoscute numai parţial. Prin faptul că reprezintă principala sursă de renină, aparatul juxtaglomerular deţine un rol fundamental atît în reglarea irigaţiei intrarenale, putînd monitoriza circulaţia în arteriolele aferente şi eferente, cît şi în menţinerea homeostaziei circulatorii şi a echili-

brului hidro-electrolitic (a se vedea „Reglarea activității nefronului").

În afara secreției de renină, celulele aparatului juxtaglomerular mai sintetizează 1,25-$(OH)_2D_3$, forma cea mai activă a vitaminei D_3, prostaglandine, eritrogenina — care activează eritropoietinogenul generînd eritropoietină, Kallikreină etc.

Circulația sanguină renală este extrem de bogată, rinichiul fiind unul dintre cele mai bine irigate organe.

Circulația arterială (fig. 9) a rinichiului este asigurată de artera renală, ramură scurtă și groasă a aortei abdominale, care în regiunea basinetală se împarte în arterele interlobare adevărate, ce merg printre lobii renali pînă la nivelul joncțiunii cortico-medulare unde dau naștere arterelor arcuate. Acestea merg sub cortex, paralel cu suprafața capsulară și se continuă, fără a realiza anastomoze, cu ramuri provenite din arterele interlobare adiacente, cu arterele interlobulare, care străbat cortexul. Rinichiul uman este compus din mai mulți lobi avînd o irigație separată, cu toate că la periferia lobilor adiacenți există unele interdigitații vasculare. Parte din arterele interlobulare au un traect centrifug, ajungînd pînă sub capsula renală unde fac anastomoză cu vasele capsulare, cea mai mare parte a arterelor interlobulare dau naștere arteriolelor aferente glomerulare. La început arteriolele aferente se desprind sub un unghi ascuțit îndreptîndu-se înapoi spre medulara renală, apoi în unghi drept și, în sfîrșit, din nou sub un unghi ascuțit, dar dirijîndu-se spre suprafața renală, aranjament structural care servește probabil pentru a regla adecvat presiunea și fluxul sanguin în glomeruli. La nivelul corpusculului renal arteriola aferentă se capilarizează, formînd glomerulul *(floculus)* și apoi capilarele se reunesc constituind arteriola eferentă, obișnuit cu un diametru inferior celui al arteriolei aferente. Arteriolele eferente ale glomerulilor corticali, fine și scurte, se capilarizează din nou în jurul tubilor nefronului respectiv, iar arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari, mai ales ale glomerulilor situați în zona mijlocie a rinichiului, după ce au furnizat cîteva ramuri fine plexului capilar adiacent, se împart în numeroase vase care coboară rectiliniu, „în ploaie" în medulară — *arteriolae rectae spuriae*. Unii glomeruli juxtamedulari au două arteriole eferente, una care merge în apropierea plexului capilar și cealaltă

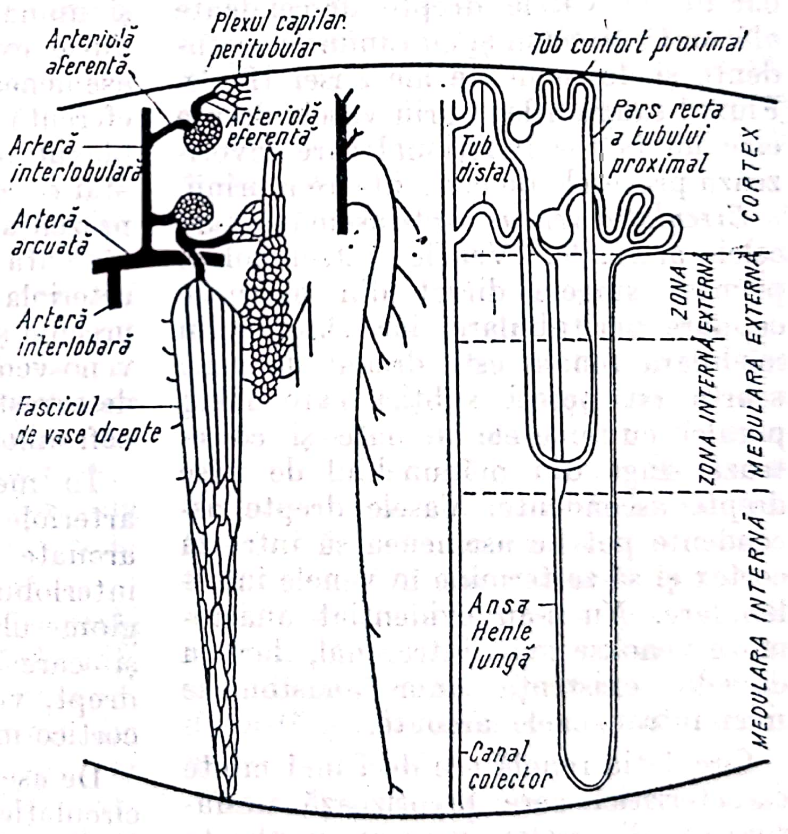


Fig. 9 — Schema organizării arterelor (stînga), venelor centru) și nefronilor (dreapta) (după Hamburger și Grünfeld, 1973).

abuşîndu-se direct în vasele drepte; de asemenea, cel puţin la animalele de laborator, s-a constatat că uneori capilarele provenite dintr-o arteriolă eferentă a glomerulilor juxtamedulari pot deservi mai mulţi nefroni, fapt important pentru înţelegerea însemnătăţii echilibrului glomerulo-tubular (11).

Vasele drepte descendente merg în mănunchi în medulară, numărul lor diminuînd progresiv şi în final un singur vas deservind plexul capilar medular, iar vasele drepte ascendente care iau naştere din plexul medular capilar şi sînt ceva mai numeroase decît vasele drepte descendente, formează un sistem de schimb contracurent cu vasele drepte descendente alăturate, precum şi cu ramurile ascendente şi descendente ale ansei Henle. Fluxul sanguin lent prin vasele drepte este un factor funcţional care favorizează procesele de concentrare a urinii.

Circulaţia venoasă este asemănătoare celei arteriale. Venele intralobulare primesc sîngele direct din plexurile capilare peritubulare, iar sîngele din medulara renală este drenat de vene scurte cu pereţi subţiri care merg paralel cu arterele arcuate şi colectează sînge din mănunchiul de vase drepte ascendente. Vasele drepte ascendente pot de asemenea să intre în cortex şi să se termine în venele interlobulare. Nu s-au evidenţiat anastomoze venoase mari intrarenal, dar s-a dovedit existenţa unor anastomoze mici între venele arcuate.

Circulaţia renală are deci mai multe caracteristici care favorizează desfăşurarea diverselor procese implicate în formarea urinii. În primul rînd faptul că circulaţia arterială prezintă o dublă capilarizare în serie, prima reprezentată de capilarele glomerulare, la nivelul cărora presiunea sanguină ridicată favorizează filtrarea şi cea de a doua postglomerulară, constituită de plexul peritubular capilar, în care presiunea hidrostatică scăzută, la un nivel apropiat de al presiunii venoase, este inferioară celei coloidosmotice şi, ca urmare, este favorizată reabsorbţia. Cu toate că există şi o cale directă de acces a sîngelui în capilarele peritubulare, această cale este nesemnificativă în rinichii normali, numai la vîrstnici şi la bolnavii cu nefropatii cronice fiind prezente numeroase anastomoze între arteriolele preglomerulare şi capilarele peritubulare, multe din aceste conexiuni rezultînd prin persistenţa unei singure bucle capilare a unui glomerul degenerat şi care a suferit transformări structurale devenind asemănătoare arteriolei (24).

Circulaţia arterială a nefronului este considerată clasic a fi de tip terminal şi numai la nivelul venelor admiţîndu-se existenţa unor anastomoze; de asemenea se consideră că arteriola eferentă glomerulară deserveşte strict plexul peritubular al nefronului său. Mai recent s-a evidenţiat însă şi la om prezenţa unor şunturi între arteriola aferentă şi plexul peritubular, între arteriola eferentă şi sistemul venos, precum şi anastomoze arterio-arteriale, veno-venoase, iar arteriola eferentă deserveşte şi plexurile peritubulare ale nefronilor vecini.

În medulara renală mai există şi arteriole provenite direct din arterele arcuate sau din ramuri ale arterei interlobulare care nu au trecut prin glomeruli — *arteriolae rectae verae* — şi care după un traect descendent, drept, variabil, se reîntorc în reţeaua cortico-medulară.

De asemenea, se remarcă identitatea circulaţiei funcţionale şi nutritive de la nivelul nefronului, precum şi faptul că există o lipsă de paralelism între heterogenitatea anatomică a nefronilor şi complexitatea arhitecturii vasculare corticale. În sfîrşit, o caracteristică foarte importantă constă în faptul că circulaţia intrarenală poate fi autoreglată, în anumite limite, prin modulări independente ale tonusului

celor două arteriole ale glomerulilor. Reglarea separată a irigației corticale și medulare, prin deschiderea unor șunturi intraparenchimatoase care permit un flux sanguin rapid printr-un sistem cu presiune scăzută (de exemplu în zona juxtamedulară), poate duce la diminuarea irigației unor zone întinse renale, cu consecințe foarte grave pentru funcționalitatea și chiar pentru viabilitatea acestor zone, deoarece la nivel renal irigația funcțională este în același timp și nutritivă.

Circulația limfatică renală, încă insuficient studiată, se realizează prin două rețele interconectate, una care drenează limfa în spre ganglionii hilului renal dar și spre organele vecine și cealaltă intraparenchimatoasă, care începe cu vasele capilare închise din interstițiul renal și continuă cu vase al căror calibru crește progresiv și, anastomozîndu-se în jurul vaselor sanguine, se termină în ganglionii hilului, de unde limfa renală prin canalul toracic ajunge în circulația venoasă (10). Cercetări recente au precizat existența constantă a limfaticelor la nivelul capsulei Bowman, constatare a cărei semnificație funcțională nu este încă lămurită și de asemenea au certificat lipsa limfaticelor din zona medulară a rinichiului semnalată încă mai demult (2).

Mecanismul formării limfei renale este încă în discuție, cercetările mai vechi ducînd la concluzia că limfa renală ar fi formată ca un filtrat din capilarele peritubulare și că deci ar deriva din lichidul interstițial care înconjoară tubii (3). Această ipoteză este însă negată de faptul că tubii renali sînt structuri de reabsorbție și nu de filtrare, capilarele limfatice sînt mai intim asociate cu arterele și venele interlobulare decît cu tubii și capilarele peritubulare și, în sfîrșit, de absența diminuării concentrației proteinelor în cazul creșterii fluxului limfatic ca urmare a creșterii presiunii venoase. De aceea limfa renală apare mai probabil a fi un filtrat din venele mari cu perete subțire din cortexul renal, la nivelul cărora presiunea hidrostatică este aproape egală cu aceea coloidosmotică a plasmei. Constatarea că în cazul expansiunii lichidelor extracelulare diminuă concentrația proteinelor din limfa renală, a reprezentat baza ipotezei conform căreia limfa renală ar fi constituită în primul rînd de un reabsorbat tubular cu proteine adăugat prin difuziune într-o porțiune a rețelei capilare peritubulare permeabilă pentru molecule mari. Experiențele în care s-a dovedit că presiunea limfei renale revine, după obstrucție totală a arterei renale, la valori preischemice prin restabilirea presiunii în venele renale mici, par a întări ipoteza filtrării venoase, dar nu se poate afirma că asemenea procese ar avea loc și în condițiile unei perfuzii renale normale.

Conținutul electrolitic și proteic al limfei renale, diferit atît de cel al plasmei cît și de cel al limfei din canalul toracic, permite ipoteza că limfa renală ar proveni nu numai din lichidul interstițial renal, dar și din reabsorbatul tubular, avînd și anumite modificări ca urmare a intervenției sistemului contracurent. Limfa conține o cantitate de proteine reprezentînd 1—3—1/2 din valoarea proteinemiei, drenajul proteinelor din spațiile interstițiale renale favorizînd procesele de reabsorbție în vasele drepte, datorită gradientului presional oncotic astfel creat (3).

Inervația renală comparativ cu dimensiunile organismului este foarte bogată, rinichiul fiind organul abdominal cel mai bine inervat (fig. 10). Prin tehnici histochimice s-a demonstrat că rinichiul posedă atît inervație simpatică cît și parasimpatică. Inervația simpatică provine la om din segmentele medulare D_{12}—L_2, fibrele adrenergice însoțind arterele interlobare, arcuate și interlobulare și arteriolele aferente și distribuindu-se fi-

brelor musculare netede ale acestor structuri.

Cercetări recente, utilizînd metode histochimice și electronomicroscopice, au demonstrat la maimuțe și șobolani o bogată inervație adrenergică corti-

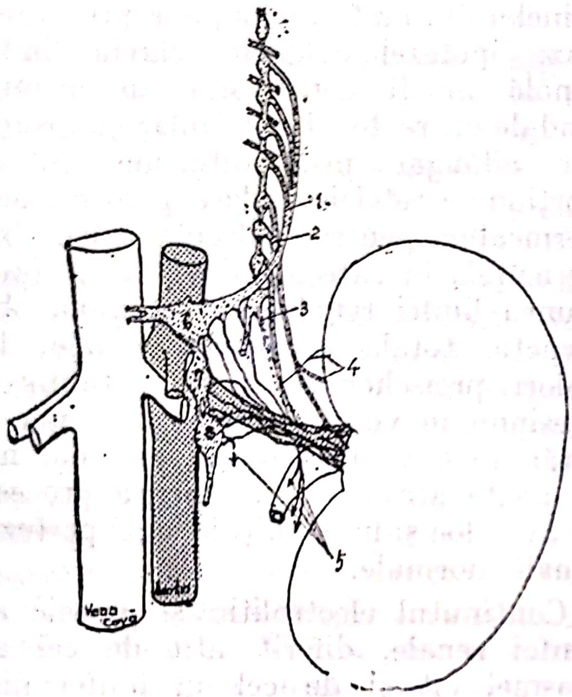


Fig. 10 — Schema inervației rinichiului.
1 Nervul splanhnic mare. 2 Nervul splanhnic mic 3. Nervul splanhnic accesor (. Ramuri simpatice 5. Ramuri din plexul renal 6. Plexul celiac 7. Plexul mezenteric 8. Plexul renal.

cală. Mănunchiurile de fibre nervoase sînt asociate vaselor sanguine din cortexul renal, fiind prezente în mod caracteristic în spațiile dintre arteriolele aferente și eferente și tubii care le înconjoară, ramurile nervoase tubulare desprinzîndu-se din nervii perivasculari și fiind mai subțiri decît mănunchiurile de nervi arteriolari. Cu ajutorul microscopiei electronice s-a demonstrat că fibrele nervoase stabilesc contact cu mușchiul neted al peretelui arteriolar, sau cu celulele granulare juxtaglomerulare și mai puțin frecvent cu celulele tubulare. Așa-numitele „terminații nervoase" sînt în realitate varicozități ce conțin mitocondrii și o combinație de diverse tipuri de vezicule, fiind separate de celulele arteriolare sau tubulare printr-un spațiu de 1 000—2 000 Å umplut cu un material asemănător celui al membranei bazale. Acest tip de joncțiune între axon și celulele arteriolare sau tubulare este analog cu placa neuromusculară, la acest nivel avînd loc eliberarea neurotransmițătorului. S-a constatat că un singur axon poate stabili contact cu celule granulare și agranulare ale arteriolelor aferente și eferente și cu mezangiumul extraglomerular, sau deservește atît celulele arteriolare cît și pe cele tubulare. Astfel apare posibil ca activitatea unui singur axon să afecteze secreția de renină, tonusul arteriolelor glomerulare și reabsorbția tubulară a sodiului. Cercetările histochimice au precizat că toate aceste fibre sînt adrenergice, iar prezența unor fibre nervoase conținînd acetilcolinesterază și avînd o topografie identică cu cea a fibrelor adrenergice a fost interpretată ca dovada unei inervații colinergice distincte. Dar dispariția acestor fibre ca urmare a injectării de 6-hidroxidopamină — drog care distruge electiv fibrele adrenergice — dovedește că aceste fibre sînt adrenergice, demonstrînd că acetilcolina deține un rol în transmisia adrenergică a nervilor care deservesc regiunea arteriolelor glomerulare. Aceste constatări nu exclud existența unei inervații nonadrenergice acetilcolinesterază-pozitive în alte părți ale rinichiului (1a).

Rolul inervației extrinseci a rinichiului este încă insuficient lămurit, dar probabil că este redus sau chiar absent în condiții obișnuite, deoarece rinichiul denervat și / sau transplantat se comportă identic cu cel cu inervația intactă, atît în privința ratei filtrării glomerulare și a fluxului sanguin, cît și al activității diuretice și al excreției de electroliți. Fibrele adrenergice exercită efecte predominant vasoconstric-

toare, dar fibrele colinergice nu produc vasodilatație, de aceea se admite că starea tonusului vasomotor extrinsec se menține în rinichi] în cea mai mare parte prin variațiile tonusului vasoconstrictor.

Bibliografie selectivă

1. BARAJAS, L. — *Lab. Invest.*, 1964, *13*, 916.
1a. BARAJAS, L. — *Fed. Proc.* 1978, *37*, 1192.
2. BELL, R.D., KEYL, M.Y., SHRODER, F.R., JONES, E.W., HENRY, L.P. — *Nephron*, 1968, *5*, 454.
3. BELL, R.D., KEYL, M.Y. — În: „Lymphology", Georg Thieme, Stuttgart, Avicenum, Praga, 1978, p. 124.
4. BEREGI, E. — Structure of the Normal Kidney in Man. In: Renal Biopsy in Glomerular Diseases" (ed. *Beregi, E., Varga, I., Gömöri, P.*), Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1978, p. 46 și 62.
5. DAVIS, J.O., FREEMAN, R.H. — *Physiol. Rev.*, 1976, *56*, 2.
6. DEQUIEDT, PH. — *Lille med.*, 1979, *24*, 57.
7. DEUTSCH, G. — Noțiuni de fiziologie renală. În: „Nefrologie clinică", Edit. medicală, București, 1979, p. 24.
8. DIMITRIU, C.C., BERONIADE, V. — Nefrologie, Edit. medicală, București, 1963, p. 11.
9. FARQUHAR, M.G. — The Primary Glomerular Filtration Barrier — basement Membrane or Epitelial Slits? *Kidney Int.*, 1975, *8*, 197.
10. FICA, V., COSTICĂ, I. — Explorarea morfo-funcțională a rinichiului în practica medicală, Edit. medicală, București, 1969.
11. GANONG, W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a Lange, Medical Publications, Los Altos, 1977, p. 522.
12. GEORGESCU, L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie, Edit. medicală, București, 1978, p. 26—37.
13. GEORGESCU, L. — Structura rinichiului. În: „Nefrologie clinică", Edit. medicală, București, 1979, p. 11.
14. GOTTSCHALK, C.W., LASSITER, W.E. — Mechanisms of Urine Formation. În: „Medical Physiology", (ed. Mountcastle, W.B.), vol. II, The C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, p. 1065.
15. GUYTON, A.C. — Function of the Human Body, ed. a IV-a, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1974, p. 181.
16. HAMBURGER, J., RICHET, G., GRÜNFELD, J.P., WALSH, A. — Structure and Function of the Kidney, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1971.
17. HAMBURGER, J.H., GRÜNFELD, J.P., XERRI, A., AUVERT, J. — Néphrologie-Urologie, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1973.
18. HĂULICĂ, I., PETRESCU, G., BRĂNIȘTEANU, D.D. — Sistemul renină-angiotensină, Edit. Junimea, Iași, 1978.
19. KEELE, C.A., NEIL, E. — Samson Wright's Applied Physiology, ed. a XI-a, Oxford University Press, Londra, 1973, p. 212.
20. KEFALIDES, N.A. — *J. clin. Invest.*, 1974, *53*, 403.
21. MCCLINTIC, J.R. — Physiology of the Human Body, John Wiley § Sons, Inc., New York, 1975, p. 291.
22. MURLOW, P.J. — Renal Hormones. În: „The Kidney" (ed. *Brenner, B.M., Rector F.C. jr.*), vol. I, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 477.
23. PAPILIAN, V. — Anatomia omului, vol. II, ed. a VI-a, Edit. didactică și pedagogică, București, 1979, p. 231.
24. PITTS, R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974.
25. SELKURT, R.E. — Physiology, ed. a III-a, Little, Brown and Comp., Boston, 1971, p. 487—527.
26. SHEPARD, R.S. — Human Physiology, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1971, p. 355.
27. TISHER, C.C. — Anatomy of the Kidney. In: „The Kidney" (ed. *Brenner, B. M., Rector, F.C. jr.*), vol. I, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 3.
28. WINDHAGER, E.E. — *Fed. Proc.*, 1974, *33*, 21.

IRIGAŢIA SANGUINĂ RENALĂ

Rinichiul este unul dintre cele mai bogat irigate organe, fluxul său sanguin fiind de 4—5 ml/minut/g, comparativ cu fluxul coronarian care este de 0,5 ml/minut/g şi cu cel al muşchiului scheletic în repaus, care este de numai 0,01 ml/minut/g. Raportat la greutatea ambilor rinichi, care însumează împreună aproximativ 300 g (0,4% din greutatea corporală a unui adult de 70 kg), fluxul sanguin renal de aproximativ 1 200 ml/minut (1 700 l/24 ore) reprezintă 20—25% din debitul cardiac în repaus (2) (7), cu variaţii între 12% şi 30%, chiar la subiectul în repaus. Din această cantitate imensă de sînge care irigă rinichii, la nivelul glomerular filtrează doar aproximativ 1/5 din cantitatea de plasmă, după cum reiese din raportul dintre *clearance*-ul la inulină, care determină rata filtrării glomerulare (RFG), şi *clearance*-ul la PAH, care exprimă fluxul plasmatic renal (FPR). Acest raport, care poartă numele de fracţie filtrată, are valoarea de aproximativ 20%, după cum rezultă din următorul calcul:

$$FG/FPR \times 100 = 120/600 \times 100$$

Fluxul sanguin renal (FSR) este distribuit inegal, cercetările experimentale arătînd că la cîine corticala renală are un flux sanguin de 4—5 ml/minut/g, în timp ce fluxul sanguin al medularei, care provine aproape exclusiv din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari, este de 0,7—1 ml/minut/g pentru zona externă şi de 0,2 ml/minut/g pentru zona internă. În ansamblu fluxul sanguin cortical ar reprezenta aproximativ 90% din FSR, iar cel al medularei sub 10%, din care zona externă primeşte 7% şi cea internă prin vasele drepte doar 1—2% (15). Urmarea acestor caracteristici ale distribuţiei intrarenale a FSR este o circulaţie mult mai rapidă a sîngelui în zona corticală, comparativ cu circulaţia lentă din zona medulară (6).

Structura sistemului vascular intrarenal menţionată anterior condiţionează regimuri presionale caracteristice în diversele segmente ale circulaţiei renale. Determinările efectuate la cîini (fig. 11 a şi 11 b) au arătat că în arterele mari (art. arcuate) presiunea este de aproximativ 100 mm Hg, iar în venele mari de aproximativ 8 mm Hg, în arteriola aferentă presiunea cade de la 100 mm Hg la capătul arterial la o valoare medie de 60 mm Hg în capilarele glomerulare şi apoi scade suplimentar, pe măsură ce sîngele curge prin arteriola eferentă, ajungînd în plexul capilar peritubular la aproximativ 13 mm Hg (6). Presiunea crescută din capilarele glomerulare (60 mm Hg) şi presiunea joasă din capilarele plexului peritubular (13 mm Hg) favorizează procesele care au loc la aceste două niveluri şi anume filtrarea şi, respectiv, reabsorbţia.

Consumul de O_2 al rinichiului la omul adult normal este de 15—20 ml/minut (8—10% din consumul glo-

bal de O_2 al organismului) sau 5,5—6,5 ml/minut/100 mg țesut renal, comparativ cu consumul de 7 ml/minut al

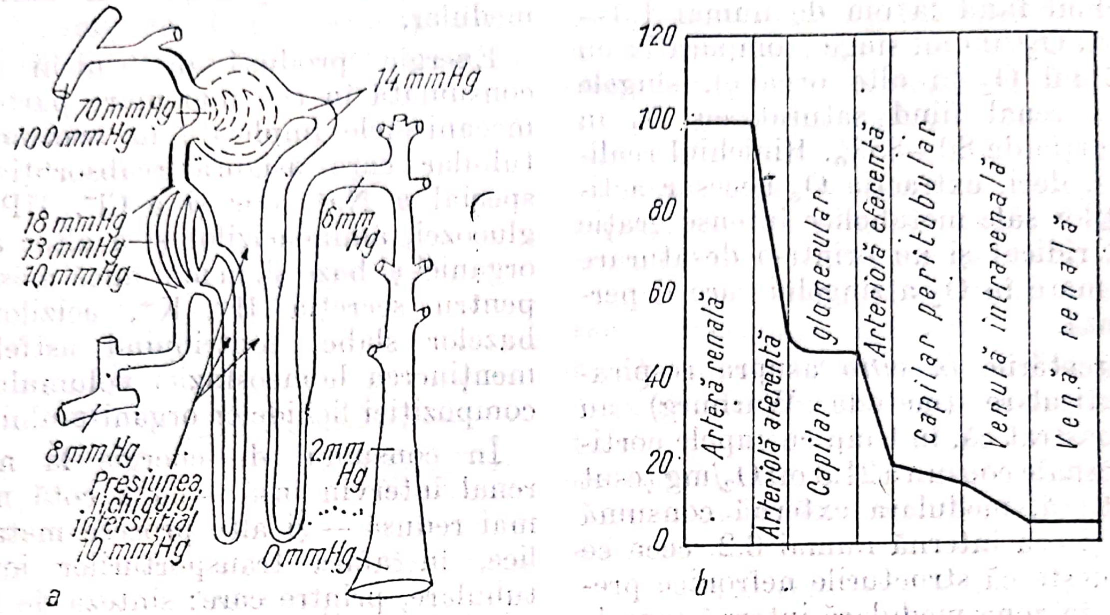


Fig. 11 *a* — Presiunile la diferite niveluri ale nefronului și lichidului interstițial (după Guyton, 1976); *b* — gradienții de presiune în circulația renală (după Pitts, 1974).

cordului și de 3,2 ml/minut al creierului. Variațiile FSR determină consumul renal de O_2, cercetările efectuate la cîini (fig. 12) demonstrînd că

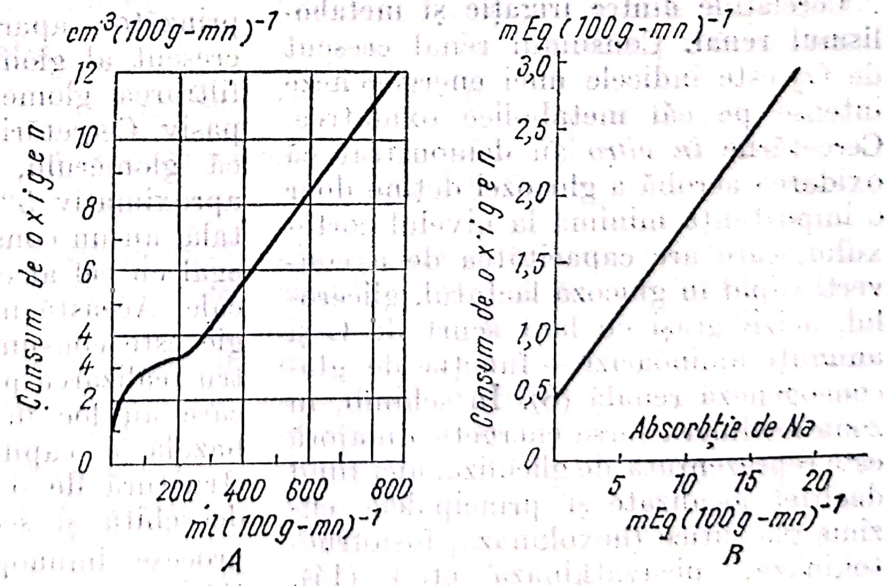


Fig. 12 — Relațiile dintre consumul de oxigen și fluxul sanguin renal (A) și cele dintre consumul de oxigen și cantitatea de sodiu reabsorbită (B) (după Kramer și Deetjen, 1960).

atunci cînd FSR este sub 200 ml/minut/100 g țesut consumul de O_2 (Qo_2) se menține în platou, iar cînd FSR crește peste această valoare Qo_2 crește semnificativ și paralel cu fluxul (10). Această corelație se datorează variațiilor cantității de Na^+ care filtrează la nivel glomerular și care crește paralel cu creșterea FSR, făcînd astfel necesar un consum energetic crescut și, deci, un consum de O_2 corespunzător crescut pentru reabsorbția activă a Na^+ (echilibrul glomerulo-tubular).

Sîngele venos renal conține mult mai mult O_2 comparativ cu cel care drenează din alte organe, diferența a—v de O_2 a sîngelui care a perfuzat rinichiul fiind la om de numai 1,3—1,5 ml O_2/100 ml sînge (comparativ cu 4—6 ml O_2 în alte organe), sîngele venos renal fiind saturat cu O_2 în proporție de 80—85%. Rinichiul realizează, deci, extracția O_2 necesar activităților sale metabolice intense grație FSR ridicat și nu printr-o desaturare mai mare în O_2 a sîngelui care îl perfuzează.

Cercetările *in vitro* asupra respirației tisulare (metoda Warburg) au demonstrat că, în timp ce cupele corticale renale consumă 21,3 ml O_2/mg țesut uscat/oră, medulara externă consumă 15,1 și cea internă numai 6,2, ceea ce dovedește că structurile nefronice prezente în zona medulară internă (ansele Henle și parte din tubii colectori), fie că nu sînt sediul unor funcții care necesită un consum energetic ridicat, fie că operează în parte anaerob. Faptul că în această zonă se realizează în special concentrația urinară prin mecanismul contracurentului, pledează în special pentru prima alternativă.

Corelațiile dintre irigație și metabolismul renal. Consumul renal crescut de O_2 este indicele unei energogeneze intense pe căi metabolice oxidative. Cercetările *in vitro* au demonstrat că oxidarea aerobă a glucozei deține doar o importanță minimă la nivelul cortexului, care are capacitatea de a converti rapid în glucoză lactatul, glicerolul, acizii grași cu lanț scurt de C și anumiți aminoacizi — funcția de gluconeogeneză renală (8). În schimb, în zona medulară sursa energetică majoră este reprezentată de glicoliză, aici fiind dealtfel localizate și principalele enzime glicolitice (hexokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza etc.) (14). Aceste diferențe au ca rezultat realizarea unui echilibru între utilizarea medulară a glucozei și gluconeogeneza corticală, precum și o autoreglare simultană a concentrației sanguine a glucozei și lactatului, țesutul cortical renal acționînd ca un adevărat furnizor de glucoză pentru consumatorul medular.

Energia produsă de rinichi este consumată în cea mai mare parte de mecanismele implicate în transportul tubular care asigură reabsorbția în special a Na^+, dar și a Cl^-, HPO_4^{2-}, glucozei, aminoacizilor și a altor acizi organici și baze și, în mai mică măsură, pentru secreția H^+, K^+, acizilor și bazelor slabe, contribuind astfel la menținerea homeostaziei volumului și compoziției lichidelor organismului (4).

În consumul de energie la nivel renal intervin însă — cu o cotă mult mai redusă — și alte procese metabolice, în afara transporturilor ionice tubulare, printre care: sinteza de hormoni renali, sinteza și *turnover*-ul unor componenți structurali renali, menținerea gradientului metabolic și osmotic cortico-medular, concentrația și diluția urinii etc.

Complexitatea activităților funcționale tubulare justifică perfect consumul energetic crescut al acestui segment al nefronului, dar aparent surprinzător apare consumul energetic crescut al glomerulilor, știut fiind că filtrarea glomerulară este un proces pasiv. Cercetări recente au demonstrat că glomerulii, care reprezintă doar aproximativ 5% din masa renală totală, au un consum energetic cel puțin egal cu cel al celulelor tubulare corticale. Această mare cantitate de energie este consumată de glomeruli pentru realizarea proceselor de biosinteză, care au loc în special în membrana bazală a capilarelor glomerulare — structură de o importanță fiziologică deosebită și sediul frecvent al unor procese imunopatologice glomerulare (11) (a se vedea „Metabolismul renal").

Autoreglarea irigației renale. S-a demonstrat experimental că FSR și, consecutiv, rata filtrării glomerulare

(RFG) se mențin nemodificate, în condițiile unor variații ale presiunii arteriale sistemice cuprinse între 80 și 200 mm Hg (fig. 13). Autoreglarea fluxului sanguin, deși nu este specifică rinichiului, atinge la nivel renal o

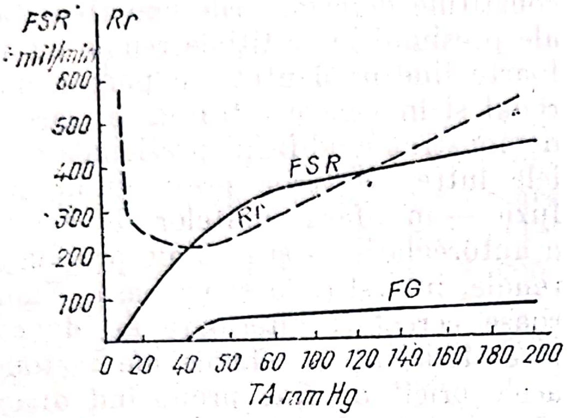


Fig. 13 — Schema mecanismului de autoreglare a fluxului sanguin renal (FSR) și a filtrării glomerulare (FG). Rr = rezistență renală (după Gottschalk și Lassiter, 1974).

eficiență maximă, fiind prezentă atît pe rinichiul *in situ* denervat operator sau farmacodinamic, cît și pe cel transplantat sau perfuzat *in vitro*. Aceste constatări dovedesc că mecanismele de control al hemodinamicii renale au sediul chiar în rinichi.

Avînd în vedere relația:

$$FSR = \frac{\text{Presiunea arterială (mm Hg)}}{\text{Rezistența vasculară renală} \left(\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/mn}}\right)}$$

menținerea constantă a FSR implică obligator că rezistența vasculară renală variază proporțional cu modificările presiunii arteriale, creșterile presiunii arteriale fiind însoțite de creșteri ale rezistenței vasculare (vasoconstricție), iar scăderile presiunii arteriale evoluînd cu scăderi ale rezistenței vasculare (vasodilatație). Potrivit acestei relații, dacă rezistența vasculară ar rămîne constantă, cu alte cuvinte dacă nu ar interveni modificări ale calibrului vascular, creșterea de exemplu cu 50% a presiunii arteriale ar trebui să determine creșterea de aceeași amploare a FSR. Dar cercetările experimentale au demonstrat că, în cazul cînd creșterile presiunii sanguine sistemice depășesc limitele autoreglării, creșterile fluxului sanguin renal sînt de 60—70%, deoarece presiunea crescută destinde vasele, mărindu-le diametrul și reducînd rezistența. În schimb, în cadrul acestor limite (80—200 mm Hg), creșterile presiunii arteriale de 50% peste normal măresc FSR numai cu 6—8%, ca urmare a diminuării bruște a rezistenței vasculare, aproape exclusiv la nivelul arteriolei aferente (2) (13) (14).

Pentru explicarea mecanismului intim al autoreglării irigației renale s-au emis mai multe ipoteze, nici una nefiind complet satisfăcătoare (3) (7) (9) (15) (16):

a) *Ipoteza separării celulare* preconizează că procesul de autoreglare ar fi consecința modificării progresive a proprietăților reologice ale sîngelui care circulă prin arterele interlobulare, cu alte cuvinte creșterea rezistenței la curgere, care se produce în limitele în care acționează autoreglarea, nu s-ar datora modificării calibrului vascular ci creșterii viscozității sîngelui. În arterele interlobulare scurgerea sîngelui se face laminar, coloana axială în care se află elementele figurate circulînd mai rapid comparativ cu coloana de plasmă ce o înconjoară, ca urmare a frecării acesteia de pereții vasculari. Consecutiv, în arteriolele aferente, care se desprind în unghi drept din arterele lobulare, sîngele va avea viscozitate diferită și anume în arteriolele aferente proximale sîngele va fi mai bogat în plasmă și, deci, cu viscozitate mai scăzută, iar în arteriolele desprinse mai distal sîngele va fi mai concentrat în elemente figurate și, deci, cu viscozitate mai mare.

Această separare celulară se preconizează că ar avea loc şi la nivelul arteriolei eferente, plasma fiind drenată direct în capilarele sinuoase peritubulare, iar eritrocitele s-ar scurge în vene prin şunturile directe scurte.

Ipoteza presupune că intensitatea procesului de separare axială a eritrocitelor s-ar putea modifica în funcţie de nivelul presiunii de perfuzie, separarea celulară şi, deci, viscozitatea sîngelui fiind cu atît mai mari cu cît există o creştere mai mare a presiunii de perfuzie, iar creşterea hematocritului, a viscozităţii şi a rezistenţei la curgere în artera interlobulară ar avea consecinţe asupra hemodinamicii întregii regiuni corticale superficiale, unde hematocritul ar putea ajunge la 80% în sîngele din şunturile postglomerulare. Conform acestei ipoteze, cea mai mare parte a presiunii de perfuzie s-ar consuma pentru formarea unui lichid cu o viscozitate mai mare şi doar o cotă redusă de energie s-ar cheltui pentru creşterea debitului sanguin renal. În cazul scăderii presiunii modificările hemodinamicii renale ar fi inverse faţă de cele descrise anterior.

Măsurarea directă a hematocritului sîngelui din arteriolele eferente din regiunea corticală superficială nu au dovedit însă separarea componentelor sanguine, iar procesul autoreglării irigaţiei renale a putut fi evidenţiat şi atunci cînd perfuzia renală s-a efectuat cu lichide acelulare (dextran etc.). În sfîrşit, nu s-a demonstrat nici că procesul de autoreglare a irigaţiei renale ar fi alterat la anemici aşa cum ar trebui să se întîmple în concordanţă cu această ipoteză. Aceste rezultate au dus la abandonarea ipotezei separării celulare.

b) *Ipoteza presiunii tisulare intrarenale* se bazează pe presupunerea că modificările presiunii de perfuzie renală produc modificări corespunzătoare ale presiunii interstiţiale şi ale rezistenţei vasculare postglomerulare, cu alte cuvinte că o creştere a presiunii arteriale renale ar determina creşterea presiunii lichidelor interstiţiale care, comprimînd reţeaua capilară peritubulară şi venele intrarenale, ar mări rezistenţa vasculară renală. Argumentul major al acestei ipoteze îl constituie determinările experimentale ale presiunii interstiţiale renale cu ace foarte fine implantate în parenchimul renal şi în venele intrarenale, care au demonstrat modificări presionale paralele între creşterile presiunii de perfuzie — în afara limitelor de acţiune a autoreglării — şi cele ale presiunilor renale, interstiţială şi venoasă. Numeroase cercetări ulterioare au dovedit însă deficienţele tehnice ale metodei, acele oricît de fine producînd dilacerări ale arterelor şi tubilor şi de aceea presiunea înregistrată nu este cea interstiţială reală, ci o medie între presiunile interstiţială, arterială şi tubulară. Ipoteza nu explică nici cuplarea autoreglării FSR cu RFG; dacă rezistenţa vasculară ar creşte numai în structurile postglomerulare, conform acestei ipoteze, presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare şi din arteriolele eferente ar putea prezenta variaţii concomitente cu cele ale presiunii arteriale sistemice, fapt care nu a fost dovedit; de asemenea, dacă ipoteza ar fi valabilă ar trebui ca mărirea presiunii intraureterale, care creşte presiunea interstiţială, să diminueze debitul sanguin renal total, în realitate însă provoacă creşterea debitului şi scăderea importantă a rezistenţei vasculare renale.

c) *Ipoteza miogenică* susţine că autoreglarea este rezultatul modificărilor intrinseci ale tonusului musculaturii netede din pereţii arteriolelor aferentă şi eferentă, cu alte cuvinte că augmentarea rezistenţei vasculare renale, care se produce ca urmare a creşterii presiunii de perfuzie, ar fi determinată de contracţia fibrelor musculare arteriolare. De multă vreme s-a stabilit

că gradul de contracţie a muşchiului neted depinde de tensiunea peretelui arteriolar (T) care variază, la rîndul ei, în funcţie de raza vasului (r) şi de diferenţa de presiune transmurală (presiunea hidrostatică din interior — presiunea hidrostatică de la exteriorul vasului), corelaţii exprimate prin legea Bayliss-Folkow:

$$T = Kr \ (P_{int.} - P_{ext.})$$

Conform acestei formule creşterea tensiunii parietale antrenează vasoconstricţia musculaturii netede arteriolare şi prin aceasta creşterea rezistenţei vasculare, astfel FSR rămînînd constant cînd creşte presiunea arterială de perfuzie ($P_{int.}$) şi, invers, reducerea tensiunii parietale determină vasodilataţia, deci scăderea rezistenţei vasculare, ca urmare FSR menţinîndu-se constant, cînd scade presiunea de perfuzie ($P_{int.}$). În condiţii normale presiunea interstiţială renală ($P_{ext.}$) nu variază, cu toate că presiunea arterială sistemică are uneori mari variaţii. Această corelaţie nu este însă valabilă şi în condiţii patologice (ocluzie ureterală), deoarece potrivit acestei legi contracţia arteriolei aferente, produsă ca rezultat al intensificării răspunsului contractil al musculturii netede arteriolare consecutiv creşterii presiunii sanguine sistemice, produce vasoconstricţie ce reduce diametrul vascular şi măreşte rezistenţa la curgere a sîngelui (diminuînd şi RFG). Invers, scăderea presiunii de perfuzie renală ar scădea şi presiunea transmurală şi tensiunea pereţilor vasculari, diminuînd rezistenţa în arteriola aferentă şi menţinînd astfel FSR relativ constant. S-a dovedit de altfel că modificările presiunii din arteriola aferentă stimulează aparatul juxtaglomerular să secrete renină, enzimă care prin activarea angiotensinogenului şi generarea de angiotensină — cel mai puternic vasoconstrictor natural — măreşte presiunea arterială sistemică, asigurînd astfel şi o perfuzie renală adecvată.

Ipoteza miogenică are actualmente cei mai mulţi susţinători, deoarece se bazează pe o serie de argumente foarte puternice. Astfel, dacă se perfuzează în artera renală papaverină, procaină, clorat hidrat sau cianur de Na, în doze care abolesc mecanismele de reglare, FSR se modifică liniar cu presiunea sanguină, chiar în limitele în care anterior se menţinea constant (80—200 mm Hg); de asemenea s-a constatat că răcirea anihilează mecanismele autoreglării, iar hemoragia şi hipoxia le deprimă profund. Ipoteza miogenică a autoreglării irigaţiei renală explică şi perioada de latenţă pînă la intervenţia acestor mecanisme, în cazul modificărilor rapide şi profunde ale presiunii sanguine sistemice. Astfel, în cazul unei creşteri bruşte a presiunii de perfuzie, în următoarele 3—4 secunde are loc o creştere pasivă a debitului sanguin, urmată după 15 secunde de o scădere bruscă şi după 20—30 secunde de revenirea la normal atît a debitului cît şi a presiunii (17). Latenţa şi modificările fazice ale rezistenţei vasculare concordă pe deplin cu caracteristicile contracţiei musculare netede (18), iar reactivitatea dinamică implicată în aceste mecanisme fine şi rapide corespunde tipului de reactivitate anticipată a musculaturii netede vasculare, de aici şi denumirea de miogenică. Dacă răspunsul miogenic este operativ, rapiditatea fiind compatibilă cu un răspuns miogenic, nu trebuie exclusă nici posibilitatea stabilirii unui *feedback*, care ar putea reduce semnificativ debitul, mecanism în cadrul căruia creşterea presiunii ar determina vasoconstricţie care ar mări presiunea suplimentar, modificare ce ar intensifica şi mai mult vasoconstricţia.

d) *Ipoteza juxtamedulară* este de fapt o variantă a celei miogenice, deoarece implică în cadrul mecanismelor de autoreglare musculatura netedă a arteriolelor, ca rezultat al influenţării

rezistenței vasculare, dar diferă de această ipoteză prin faptul că admite că răspunsul miogenic nu este direct ci mediat printr-un *feedback* implicînd aparatul juxtaglomerular și, deci, controlul tonusului arteriolar de către sistemul renină-angiotensină (12). Potrivit acestei ipoteze gradul de distensie a arteriolei aferente ar putea influența rata producerii și eliberării de renină din celulele granulare mioepiteliale și, deci, concentrația angiotensinei la nivelul sfincterelor micromusculare. Mai recent au fost implicate în acest mecanism de control ambele componente ale aparatului juxtaglomerular, deci și *macula densa*, structură deosebit de sensibilă la concentrația Na^+ în lichidul tubular, care ar interveni printr-un mecanism de *feedback* în controlul eliberării de renină. Conform acestei ipoteze conținutul în Na^+ al lichidului tubular este factorul monitorizant al aparatului juxtaglomerular. Ca urmare, creșterea FSR va determina și creșterea filtratului glomerular, deoarece la nivelul maculei dense va ajunge o cantitate sporită de Na^+ care va stimula activitatea sistemului renină-angiotensină, iar angiotensina II, determinînd constricția arteriolei aferente, va diminua FSR, RFG și cantitatea de Na^+ filtrat. În asemenea condiții absorbția proximală a Na^+ este mai crescută și ca urmare cantitatea de Na^+ ajunsă la nivelul maculei dense va fi mai scăzută, ceea ce va avea ca rezultat scăderea descărcărilor de renină și revenirea la normal a FSR (și a RFG).

În favoarea acestei ipoteze pledează rezultatele obținute prin micropuncții la diverse niveluri ale nefronului, care au arătat că cu cît lichidul de perfuzie a tubilor distali conținea mai mult Na^+ cu atît era mai mare scăderea RFG și invers. Dacă acest mecanism are importanță în condiții fiziologice atunci ar putea deține un rol deosebit nu numai în autoreglarea FSR și a RFG, dar și în menținerea echilibrului glomerulo-tubular, rămînînd însă a se preciza care dintre mecanismele juxtaglomerulare este cel mai important.

Cercetări mai recente au adus date contradictorii, în sensul că s-a demonstrat existența unei interrelații inverse între cantitatea de Na^+ care ajunge la nivelul tubului distal și eliberarea de renină. Aceste rezultate au fost interpretate în sensul că stimulul pentru eliberarea reninei nu ar fi concentrația Na^+ din lichidul ajuns la nivelul maculei dense, ci fluxul de Na^+ prin macula densa în interstițiul ce înconjoară celulele juxtaglomerulare (16) (18). Împotriva participării sistemului renină-angiotensină la autoreglarea irigației renale pledează și constarea experimentală că la o presiune între 70 – 150 mm Hg autoreglarea este aproape perfectă, fie că se administrează sau nu în perfuzie intrarenală angiotensină II; de asemenea, în timpul reducerii presiunii de perfuzie s-a demonstrat creșterea concentrației angiotensinei II în limfa vaselor renale cu toate că autoreglarea era excelentă. Aceste date mai noi dovedesc că și ipoteza juxtamedulară este încă insuficient justificată (13) (16).

O problemă încă neelucidată este și aceea dacă mecanismele autoreglării acționează exclusiv asupra controlului fluxului sanguin cortical. Actualmente există suficiente argumente pentru a se putea susține existența unui mecanism de autoreglare care acționează la nivelul medularei externe, dar care ar avea în condiții fiziologice o eficiență mai scăzută, dată fiind vascularizația redusă a acestei zone (7) (12) (13). Cu toate că reglarea fluxului sanguin medular este insuficient cunoscută, ea este esențială deoarece, conform teoriei contracurentului, creșterea fluxului sanguin al medularei tinde să scadă hiperosmolalitatea medularei și să diminue capacitatea rinichiului de a concentra urina; de asemenea, în anumite circumstanțe patologice (șoc

traumatic sau hemoragic etc.) are loc o redistribuţie intrarenală a fluxului sanguin cu ischemie puternică a corticalei renale, dar cu menţinerea fluxului sanguin medular.

Prin mecanismele de autoreglare a irigaţiei, care acţionează predominant în zona corticală, rinichiul se dovedeşte a fi singurul organ în care debitul sanguin şi, implicit filtrarea glomerulară, determină intensitatea nivelului metabolic, situaţie diferită de a celorlalte organe (cord, muşchi etc.) în care nivelul metabolic este cel care condiţionează debitul sanguin (9).

Fluxul sanguin renal în condiţii normale şi patologice. Irigaţia renală este influenţată de numeroşi factori fiziologici (vîrstă, alimentaţie, postură, ritm nictemeral, activitate, stări emoţionale etc.) şi patologici, încît pe bună dreptate valorile normale ale fluxului sanguin renal sînt greu de definit (16).

Datele privind modificările debitului sanguin renal sînt încă incomplete, deoarece studiile la om sînt grevate de numeroase dificultăţi, iar numeroasele studii experimentale trebuie interpretate cu rezervă avînd în vedere că sînt obţinute pe animale sub narcoză şi cu tehnici destul de traumatizante.

Influenţa vîrstei asupra irigaţiei renale este evidentă la polii vieţii.

La nou-născuţi fluxul sanguin renal (FSR) creşte progresiv în primele săptămîni de viaţă, în special la nivelul medularei, deoarece rinichiul neonatal este esenţial un rinichi „juxtamedular", glomerulii situaţi în zona juxtamedulară şi sistemul lor tubular fiind mai dezvoltaţi comparativ cu cei corticali. Ulterior, FSR începe să crească şi în zona corticală, în paralel cu maturarea structurală şi funcţională care avansează din cortexul intern spre cel extern. Modificările ratei filtrării glomerulare (RFG) urmează aceeaşi secvenţă, la nou-născuţi RFG fiind considerabil mai redusă decît la adult şi ulterior crescînd progresiv, mai întîi în zona corticală internă şi apoi în cea externă — expresie a procesului de maturare structurală şi funcţională a nefronilor. Agenţii α-blocanţi influenţează la nou-născuţi în special perfuzia corticalei externe şi au doar influenţe reduse la adulţi, în timp ce antagoniştii angiotensinei nu influenţează FSR la nou-născuţi. Aceste particularităţi de dezvoltare au implicaţii funcţionale importante, filtrarea redusă şi imaturitatea nefronilor din zona corticală externă explicînd capacitatea limitată a rinichiului nou-născutului de a răspunde la o încărcare cu sare şi, invers, capacitatea de a reacţiona la o încărcare hidrică prin diluţie adecvată a urinii, datorită maturităţii mai avansate a nefronilor juxtamedulari.

La bătrîni rinichiul prezintă alterări morfologice (scăderea masei şi a numărului nefronilor, îngroşarea stratului endotelial, atrofia stratului muscular arteriolar etc.), precum şi scăderi ale capacităţii funcţionale, atribuite atît leziunilor morfologice vasculare inerente vîrstei, cît şi unei vasoconstricţii active renale. Cercetările efectuate au evidenţiat o scădere a fluxului sanguin pe unitatea de masă tisulară, evoluînd paralel cu vîrsta şi inducînd o reducere mai mare a irigaţiei comparativ cu reducerea masei renale, în acelaşi sens pledînd şi faptul că la bătrîni scade răspunsul la drogurile vasodilatatoare şi încărcarea cu Na^+, dar nu este modificat răspunsul la drogurile vasoconstrictoare. Atrofia vasculară a senescenţei atinge cu precădere vascularizaţia corticalei renale şi în special glomerulii corticali externi. Frecvenţa crescută a patologiei renale şi eficienţa mai redusă a drogurilor vasodilatatoare la bătrîni aseamănă rinichiul nou-născutului cu cel al bătrînului, poate datorită perfuziei şi filtrării preferenţiale în cortexul intern.

Alimentaţia este un alt factor cu răsunet asupra irigaţiei şi implicit a

funcţiei renale. Administrarea unui exces de proteine timp de cîteva zile produce o creştere importantă a FSR la animal, dar nu şi la om, iar reducerea aportului de Na^+ şi K^+ la om determină scăderea FSR, probabil prin activarea sistemului renină-angiotensină.

Postura influenţează de asemenea irigaţia renală, ortostatismul diminuînd fluxul sanguin mediu şi cortical mai intens decît a scăzut debitul cardiac. Mecanismul acestei vasoconstricţii renale este încă puţin studiat la om.

Stările emoţionale scad FSR la om, răspunsul fiind diminuat consecutiv simpatectomiei şi de aceea se presupune că se realizează prin activarea sistemului simpatic, dar nu s-a precizat încă dacă acest efect se datoreşte stimulării α-receptorilor sau activării sistemului renină-angiotensină.

Modificări importante ale FSR se produc în diverse stări patologice, printre care: hipertensiunile arteriale esenţiale şi secundare, stările edematoase (insuficienţa cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic), stările caracterizate prin scăderea ratei filtrării glomerulare (azotemia prerenală, IRA şi sindromul hepato-renal).

Bibliografie selectivă

1. BERNIK, M.B. — *Néphron*, 1969, *6*, 1.
2. BROBECK, J.R. (ed.) — Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, cap. 5, ed. a IX-a, The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1974.
3. CHOW, A.Y.K., DRUMMOND, K.N. — *Lab. Invest.*, 1969, *20*, 213.
4. COHEN, J.J., KAMM, D.E. — Renal Metabolism: Relation to Renal Function. In: „Handbook of Physiology", Sect. 8 (ed. *Berliner, R.W., Orloff, J.*), American Physiological Society, Washington, 1973, p. 126.
5. DEQUIEDT, PH. — *Lille méd.*, 1979, 24, 57.
6. GUYTON, A.C. — Function of the Human Body, ed. a IV-a, W.B. Saunders Comp., Phialdelphia, 1974, p. 181.
7. HAMBURGER, J.H., GRÜNFELD, J.O. XERRI A., AUVERT J. — Néphrologie — Urologie, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1973.
8. HEMS, D.A. — Carbohydrate Metabolism in Relation to Kidney Function. In: „Renal Metabolism in Relation to Renal Function", (ed. *Schmidt, U., Dubach, C.U.*), Hans Huber Publishers, Berna, 1976, p. 26.
9. KEELE, C.A., NEIL, E. — Samson Wright's Applied Physiology, ed. a XII-a, Oxford University Press, Londra, 1973, p. 212.
10. LEAF, A., COTRAN, R.S. — Renal Pathophysiology, Oxford University Press, New York, 1976, p. 1.
11. NATELSON, S., NATELSON, E. — Principles of Applied Clinical Chemistry, Plenium Press, New York, 1975, p. 287.
12. PITTS, R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974.
13. RECTOR, F.C. jr., CARTER, N.W., SELDIN, D.W. — *J. clin. Invest*, 1965, *44*, 278.
14. SCHMIDT, U. — Opening Remarks. In: Renal Metabolism in Relation to Renal Function" (ed. *Schmidt, U., Dubach C.U.*), Hans Huber Publishers, Berna, 1976, p. 23.
15. SELKURT, E.E. — Physiology, ed. a III-a, Little Brown and Comp., Boston, 1971, p. 487—527.
16. STEIN, J.H. — The Renal Circulation. In: „The Kidney" vol. I (ed. *Brenner, B.M., Rector, F.C. jr.*), W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 215.
17. THURAU, K., VALTIN, H., SCHNERMANN, J. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1968, *30*, 441.
18. VANDER, A.J. — *Physiol. Rev.*, 1967, *47*, 359.

METABOLISMUL RENAL

Rinichii cîntărind împreună aproximativ 300 g (0,5% din greutatea corporală) reprezintă cel de al doilea organ în ceea ce privește rata consumului de O_2 pe gram de țesut — 267 μmoli/100 g/min sau 804 μmoli/min pentru ambii rinichi — deci, aproximativ 8% din consumul total de O_2 al organismului. Consumul renal crescut de O_2 nu este asigurat printr-o extracție mărită, diferența a-v de O_2 fiind doar de 63 μmoli/100 ml sînge, ci printr-un debit sanguin renal ridicat (420 ml/100 g țesut/min sau 1 260 ml/min pentru amîndoi rinichii), sugerînd un metabolism renal intens. Din cauza extracției reduse de O_2 din sîngele care perfuzează rinichii, masa tisulară renală este expusă unei presiuni parțiale de O_2relativ crescută, iar aportul de O_2 și de diverse substraturi nu pare a fi limitat în condiții obișnuite de rata perfuziei (12). Fluxul sanguin renal crescut asigură totodată și menținerea concentrației CO_2 tisular, care este deci relativ independentă de rata metabolismului renal, fapt deosebit de important pentru generarea și recuperarea HCO_3^-.

Fluxul sanguin renal nu se distribuie uniform în diversele zone renale, ci scade progresiv dinspre cortex spre papilă, fiind de 4—5 ml/g/min în zona corticală, 0,7—1 ml/g/min în cea medulară și 0,20—0,25 ml/g/min la nivel papilar (25). Ca urmare, în zona medulară, deși există un flux sanguin superior altor organe metabolic active (creier, cord, ficat), eliberarea de O_2 și probabil înlăturarea de CO_2 sînt limitate de fluxul sanguin, din cauza schimburilor de gaze prin mecanismul contracurent între ramurile vaselor drepte. S-a descris și un gradient al Po_2 tisular de la cortex spre papilă, la nivel cortical Po_2 fiind ușor sub nivelul valorii arteriale și venoase renale, ceea ce sugerează un schimb de O_2 între sîngele arteriolar și cel venular, iar sub limita cortico-medulară Po_2 scăzînd mult, consecutiv extracției crescute de O_2 de către țesutul medularei externe care conține ramurile ascendente groase ale anselor Henle. De la mijlocul medularei externe pînă la vîrful papilei Po_2 se menține în platou la valori de 10—20 torri, cu toate că aceste zone renale au un metabolism oxidativ aerob activ (27) (4).

Rata mare a consumului renal de O_2 este corelată cu multiplele funcții renale. Dar reducerea fluxului sanguin renal prin clamparea parțială a arterei renale nu influențează diferența a-v de O_2, care se menține redusă și constantă (40), invers de ceea ce se întîmplă în condiții similare în alte țesuturi (miocard, mușchi, piele etc.). Acest comportament particular se datorează faptului că metabolismul renal este condiționat de activitatea organului și nu invers, scăderea fluxului sanguin renal diminuînd rata filtrării glomerulare și, consecutiv acesteia, scăzînd activitatea rezorbtivă tubulară. Principalele procese tubulare consumatoare de energie sînt reprezentate de transportul activ al Na^+, K^+, HPO_4^{2-},

glucozei, aminoacizilor şi al altor acizi şi baze organice, existînd o relaţie liniară între rata reabsorbţiei acestor ioni şi substraturi şi consumul energetic. Dintre acestea un proces care se realizează cu consum mare de energie este reabsorbţia tubulară a Na^+ filtrat. Astfel, s-a calculat că la un cîine de 18 kg, ai cărui rinichi cîntăresc împreună 100 g, au o rată a filtrării glomerulare de 80 ml/minut şi consumă 5 μM O_2/g/minut, la un nivel al natremiei de 140 mEq/l, reabsorbţia totală a Na^+ filtrat (11 200 μEq/min) se realizează cu consumul a 500 μM O_2/min.

Reabsorbţia totală sau parţială a diverşilor constituenţi ai ultrafiltratului necesită un consum foarte mare de energie, după cum reiese din constatarea experimentală că sistarea filtrării glomerulare reduce consumul de O_2 la 1/5—1/6 din cel normal (35). Rinichiul consumă energie şi pentru alte procese tubulare, printre care: secreţia de H^+, K^+, acizi şi baze organice slabe, menţinerea homeostaziei echilibrului acido-bazic, interconversiunea diferitelor substraturi în cadrul funcţiei de conservare a energiei în organism, sinteza unor hormoni (eritropoietină etc.) şi a unor enzime (renina), menţinerea gradientelor de concentraţie şi osmotice, sinteza şi/sau remanierea structurilor renale etc.

Consumul crescut energetic şi de O_2 al structurilor tubulare este justificat de multiplele şi complexele funcţii ale tubilor, în schimb apare surprinzător că şi structurile glomerulare, care reprezintă pînă la 5% din greutatea rinichiului, au un metabolism aerob extrem de intens. Prin utilizarea unor tehnici speciale de izolare a glomerulilor s-a demonstrat că, în afara rolului lor „pasiv“ în procesul ultrafiltrării, glomerulii au funcţii metabolice importante, care necesită un consum crescut de O_2 (4 μmoli/g^{-1} greutate umedă/min^{-1}) similar cu cel al tubilor (13). Acest consum crescut de O_2 a fost observat numai cînd glomerulii izolaţi au fost incubaţi cu succinat, dar nu şi cu alte substraturi (piruvat, glucoză etc.), neputîndu-se preciza dacă diferenţele se datorează pătrunderii variate a substraturilor în celulele glomerulare sau metabolizării diferite a substanţelor testate. Cercetările efectuate nu au elucidat încă participarea fiecărui component structural al corpusculului malpighian (podocite, celule endoteliale şi mezangiocite) la consumul crescut de O_2 şi nici nu s-a stabilit dacă acest consum este constant şi independent de activitatea tubulară şi/sau rata filtrării glomerulare.

Cercetări recente au dovedit că la nivel glomerular au loc importante procese de biosinteză, care se realizează cu consum energetic ridicat. Dintre acestea trebuie menţionată în primul rînd sinteza de glicoproteine, în special de colagen — component esenţial al membranei bazale glomerulare —, sintetizat nu numai de epiteliul visceral al capsulei Bowman, dar şi de celulele endoteliale şi mezangiale, acestea din urmă participînd probabil şi la procesele de degradare a membranei. Studii asupra încorporării unor variate substraturi marcate izotopic în membrana bazală a glomerulilor izolaţi (^{14}C—sau ^{3}H—prolină, lizină, glucoză) au precizat că glomerulii sintetizează atît proteine cît şi glicoproteine (11) la o rată mult superioară comparativ cu aceea a celulelor tubulare (42). Creşterea sau descreşterea ratei de metabolizare a colagenului, explică îngroşarea membranei bazale glomerulare observată într-o serie de leziuni glomerulare experimentale (nefrită toxică (11), nefroză prin puromicinaminonucleozid (5), diabet alloxanic etc.). Alte cercetări experimentale au demonstrat că structura normală a colagenului din membrana

bazală glomerulară, caracterizată prin raportul glucoză/galactoză/hidroxilizină 1/1/1, se modifică în nefroza puromicinaminonucleozidică devenind 2/1/1, ca urmare a creşterii conţinutului în lizină şi a scăderii uşoare a hidroxiprolinei şi hidroxilizinei, sugerînd diminuarea sintezei glicoproteinelor din cauza reducerii hidroxilării prolinei (23). Aceste modificări ale compoziţiei membranei bazale glomerulare se datorează, cel puţin parţial, scăderii specifice a energogenezei renale.

Glomerulii sintetizează şi alte glicoproteine, printre care o sialoproteină care acoperă membranele podocitelor, conferind suprafeţei acestora şi joncţiunilor dintre celule şi membrana bazală încărcătura electrică negativă, implicată probabil în determinarea dimensiunilor „porilor" şi deci a valorii cantitative şi calitative a filtratului glomerular molecular. În nefroza aminonucleozidică este alterată atît sinteza acestei sialoproteine, cît şi distribuţia ei pe suprafaţa membranelor celulare (28). Cercetări efectuate în culturi de glomeruli au dovedit că aceste structuri pot sintetiza şi o altă glicoproteină — eritropoietina — hormonul eritropoiezei (8), dar nu s-a precizat care dintre celulele glomerulare realizează acest proces.

Sinteza şi *turnover*-ul glicoproteinelor de către structurile glomerulare deţin probabil un rol important în determinarea capacităţilor de filtrare ale membranei glomerulare. Dar, în afara sintezei de glicoproteine — proces care se realizează cu consum energetic crescut — structurile glomerulare au şi alte activităţi metabolice încă insuficient studiate. Astfel se presupune că atît celulele endoteliale, care au un consum ridicat de O_2, cît şi cele mezangiale, al căror consum de O_2 nu a fost încă determinat, ar avea şi o activitate contractilă cu rol important în modificarea rezistenţei capilare şi a presiunii de filtrare; de asemenea s-a evidenţiat capacitatea crescută a unor celule glomerulare (probabil podocite şi mezangiocite) de a capta din sînge mevalonat — precursor al colesterolului — şi a-l transforma în scualen şi lanosterol şi numai într-o proporţie scăzută în colesterol (36).

Descoperirea recentă a acestor activităţi metabolice glomerulare permite înţelegerea mecanismului biochimic al unor modificări patologice legate de încorporarea aminoacizilor şi a glucidelor în colagen şi de scăderea energogenezei din substraturile specifice în glomerulii lezaţi.

Căile metabolice renale

Cercetările experimentale au precizat că în diverse condiţii excretorii şi/sau metabolice coeficientul respirator (C.R.) al rinichiului *in vivo* este de 1—1,3, cu alte cuvinte rinichiul produce mai mult CO_2 comparativ cu cantitatea de O_2 consumată. Asemenea valori ale C.R. se întîlnesc numai atunci cînd are loc o transformare a glucidelor în lipide, dar rinichiul nu produce mari cantităţi de lipide, explicaţia fiind mult mai complexă.

Diversele substraturi utilizate pentru furnizarea energiei necesare funcţiilor renale pot fi metabolizate pe 4 căi, dintre care 2 aerobe şi 2 anaerobe, dirijarea pe una din aceste căi fiind în funcţie de nivelul Po_2 tisular (12):

— oxidarea completă aerobă a substratului pînă la CO_2 şi H_2O, mecanismul energogenetic fundamental atît în corticala cît şi în medulara renală;

— oxidarea incompletă aerobă a substratului, avînd ca rezultat un produs conţinînd un număr de atomi de C din molecula originală şi care va fi descărcat ca atare în sîngele renal, sau

după transformare într-un alt substrat (conversiunea glutaminei în glucoză în situaţiile în care concentraţia plasmatică a aminoacidului este crescută);

— glicoliza (oxidarea anaerobă incompletă a glucozei pînă la piruvat şi/sau lactat) are loc de asemenea în condiţiile unei captări în exces a substratului; glicoliza, care are loc în special în zona medulară, deţine un rol minor în producerea renală de energie, deoarece rinichiul *in vivo* nu produce ci consumă lactat, sintetizînd alanină prin transaminarea piruvatului;

— decarboxilarea oxidativă anaerobă incompletă este calea prin care α-cetoglutaratul — provenit probabil din glutamină sau citrat, deoarece concentraţia sa sanguină este redusă — este metabolizat în succinat; această cale, caracteristică în special cortexului renal, ar putea constitui o sursă importantă anaerobă de energie pentru activitatea corticală atunci cînd scade fluxul sanguin sau Po_2.

Consumul renal crescut de O_2 dovedeşte că metabolismul aerob oxidativ reprezintă sursa principală de energie a rinichiului. Cercetările efectuate pe cupe de rinichi *in vitro* au demonstrat că, deşi rata metabolismului diminuă progresiv dinspre cortex spre papilă, în orice regiune renală oxidarea aerobă este calea principală energogenetică, contribuţia căilor aerobe şi anaerobe la producerea renală de energie fiind doar parţial precizată. Prin determinarea coeficientului respirator „încărcat" s-a ajuns la concluzia că în condiţii normale aproximativ 95% din ATP produs în rinichi rezultă prin metabolismul oxidativ aerob, iar cele două căi metabolice anaerobe furnizează energie pentru sinteza restului de 5% ATP, glicoliza contribuind cu 1% şi decarboxilarea cuplată cu oxidoreducere cu 4%.

Diferenţe regionale metabolice

Cercetări experimentale, efectuate în special pe cupe de rinichi *in vitro*, au evidenţiat existenţa unor importante diferenţe metabolice între zonele renale, datorite atît căilor diferite de producere a energiei cît şi mecanismelor specifice de reglare.

Zona corticală, care reprezintă aproximativ 70% din greutatea renală şi cuprinde în special glomerulii şi tubii contorţi, are o rată a consumului de O_2 cu 25—50% mai redusă decît *in vivo*, atunci cînd în mediul de incubaţie nu se adaugă nici un substrat, sau cînd acest substrat este glucoza, în schimb, consumul de O_2 creşte la nivelul celui al întregului rinichi cînd substratul este piruvatul, lactatul, α-cetoglutaratul sau un amestec de substraturi. Deci rata consumului de O_2 al cortexului apare a fi condiţionată de natura substratului şi limitată de nivelul acestuia. Rezultatele pe cupe de rinichi *in vitro* contrastează cu cele obţinute *in vivo*, care au arătat că oxidarea glucozei contribuie cu aproximativ 13% la rata consumului renal de O_2 şi sugerează că nivelul oxidării renale a glucozei ar fi stimulat de activitatea renală (filtrarea glomerulară şi reabsorbţia tubulară netă a Na^+).

Zona medulară externă, cuprinzînd *pars recta* a tubilor proximali, segmentul ascendent gros al ansei Henle, tubii distali şi canalele colectoare, are necesităţi energetice mai mari decît cortexul, probabil din cauză că în segmentele distale ale nefronului cantitatea de energie necesară pentru reabsorbţia Na^+ este mai ridicată decît în segmentele proximale. În condiţii obişnuite cantităţile de Na^+ şi Cl^- care ajung în segmentele distale repre-

zintă doar aproximativ 20% din cantitățile filtrate, dar atunci cînd există creșteri ale RFG sau scăderi ale reabsorbției proximale a Na^+, încărcătura ionică a urinii tubulare poate crește mult și de aceea medulara externă are o capacitate de rezervă pentru producerea energiei corelată cu conținutul în Na^+ și Cl^- al urinii tubulare. Acest fapt este demonstrat printr-o rată a consumului de O_2 asemănătoare celei corticale și o rată glicolitică mult mai mare comparativ cu cea a cortexului, atît în condiții aerobe cît și anaerobe, rată care crește suplimentar cînd cupele renale sînt incubate în condițiile unor tensiuni de CO_2 cuprinse între 40 și 100 torri. Cu toate acestea glicoliza furnizează medularei externe doar energia necesară sintezei de 2—3% din ATP produs în rinichi *in vivo*. În schimb, creșterea concentrației Na^+ în lichidul de incubație mărește rata consumului de O_2 al cupelor de medulară externă prin creșterea ratei de oxidare a glucozei, datorită probabil activării ATP-azei Mg^{2+} și Na^+ — K^+-dependente, care furnizează energia necesară reabsorbției Cl^- — mecanism de *feedback* pozitiv ce contribuie la menținerea și/sau creșterea gradientului cortical de Na^+ și Cl^-. Deși aceste rezultate sugerează că oxidarea glucozei ar fi principala sursă energetică a ramurii ascendente groase a ansei Henle, cercetările efectuate *in vitro* au arătat că numai aproximativ 10% din cantitatea de CO_2 produsă de medulara externă provine din glucoză, această zonă renală avînd și posibilitatea utilizării altor substraturi (acizi grași liberi, glutamină, citrat etc.).

Zona medulară internă, conținînd segmentele subțiri și porțiunile incipiente ale ramurii ascendente a anselor Henle precum și canalele colectoare, este caracterizată, cel puțin la iepure, printr-o concentrație crescută a mucopolizaharidelor în spațiile interstițiale și a glicogenului în celulele canalelor colectoare. S-a sugerat că mucopolizaharidele ar putea avea rol în permeabilitatea particulară a canalelor colectoare sau în modificarea osmolalității acestei zone, cunoscută fiind capacitatea acestor polimeri de a lega cantități variabile de Na^+. Metabolismul zonei medulare interne rămîne nemodificat la variațiile osmolalității lichidului interstițial cuprinse între 280 și 1 000 mOsm/kg H_2O.

Zona papilară, care conține doar segmentele subțiri ale anselor Henle și tubii colectori și reprezintă mai puțin de 5% din greutatea renală, are o rată a consumului de O_2 de 10% din cea a cortexului (mai mare totuși de cîteva ori comparativ cu cea a mușchilor striați în repaus), iar papila are o rată a glicolizei relativ ridicată și independentă de Po_2. Cercetări efectuate *in vitro* au demonstrat că în zona papilară sinteza de ATP se realizează în proporții egale prin oxidarea aerobă a diverselor substraturi și prin glicoliză.

Necesitățile energetice crescute ale medularei interne și papilei sînt corelate cu rezorbția Cl^- în prima porțiune a segmentului ascendent subțire, cu transportul exterior al Na^+ și Cl^- în prima porțiune a segmentului gros al ansei Henle și canalele colectoare și cu secreția H^+ și K^+ în canalele colectoare, precum și cu modificările permeabilității acestor segmente ale nefronului pentru apă, Na^+ și uree (controlate parțial și de ADH), deci cu menținerea gradienților de concentrație corespunzători și, în sfîrșit, cu menținerea sau modificarea cantitativă și/sau calitativă a caracte-

risticilor mucopolizaharidelor interstițiale și a rezervelor glicogenice din celulele canalelor colectoare.

Concluziile acestor cercetări *in vitro* pe cupe de rinichi sînt discutabile, din cauza absenței reabsorbției de Na^+ în condițiile experimentale date și a pătrunderii dificile a O_2 și a substraturilor energogenetice din cauza grosimii cupelor, dar evidențiază existența unor diferențe metabolice regionale, importante pentru interpretarea funcțiilor diverselor zone ale rinichiului.

Metabolismul intermediar renal

Multiplele activități renale, în special reabsorbția Na^+ și a altor substanțe din urina tubulară și sinteza unor constituenți structurali și a unor hormoni și enzime, necesită un consum ridicat de energie. Rinichii obțin această energie prin metabolizarea unor variate substraturi energogenetice, unele aduse de sîngele arterial, altele rezorbite din ultrafiltratul glomerular sau sintetizate local. Substraturile energogenetice principale utilizate de către rinichi sînt: acizii grași liberi (în special palmitatul, oleatul și stearatul), lactatul, glutamina, glucoza și citratul, iar ca surse secundare mai sînt metabolizate: inozitolul, piruvatul, α-cetoglutaratul, fructoza, glicerolul, acetoacetatul, β-hidroxibutiratul și anumiți aminoacizi, substanțe care, fiind prezente în sînge în concentrații reduse, au în condiții obișnuite o contribuție minoră la energogeneza renală. În unele stări patologice însă, în care concentrația sanguină a unora din aceste substanțe crește mult (acetoacetatul și β-hidroxibutiratul în acidoza diabetică, lactatul în alcaloze și efort etc.), extracția renală a acestor substraturi din sînge crește, corespunzător crescînd și rolul lor energogenetic.

Unele din substraturile menționate sînt utilizate de rinichi pentru sinteza de glucoză — funcția de gluconeogeneză — dar la nivel renal această funcție nu este corelată cu necesitățile crescute energetice ale organismului, ci cu reglarea echilibrului acido-bazic, convertirea unor acizi organici în glucoză avînd loc mai ales în acidozele metabolice și reprezentînd unul din mecanismele neexcretoare prin care rinichii contribuie la corectarea acidozelor.

Rinichii exercită și o importantă funcție de conservare a energiei, metabolizînd o serie de produși intermediari rezultați prin activitățile proprii sau aduși de sînge, pe care îi convertește în substanțe necesare activităților funcționale renale, sau îi descarcă în circulația sistemică, de unde vor fi extrași și utilizați de către alte organe.

În continuare vor fi prezentate cîteva aspecte mai importante ale metabolismului diverselor substraturi în rinichi.

Metabolismul protidic

Rinichii dețin roluri importante în catabolismul proteinelor plasmatice cu greutate moleculară mică (<50 000), dar nu și al celor cu greutate moleculară intermediară (albumina avînd greutate moleculară 68 000 este catabolizată renal doar în proporție de 5%), sau al celor cu greutate moleculară mare (imunoglobulinele nu sînt catabolizate deloc în rinichi). Această constatare sugerează că rinichiul catabolizează doar proteinele care au filtrat glomerular și apoi au fost reabsorbite în celulele tubulare (12) (39).

Proteinele cu greutate moleculară mică (lanțurile λ — 44 000, proteina Bence-Jones — 44 000, proteina transportoare a retinolului — 21 000, ribo-

nucleaza — 18 000, lizozimul — 14 500, parathormonul — 9 500, proinsulina — 9 000, insulina — 5 800, peptidul C — 3 000, glucagonul — 3 500 etc.), deși filtrează rapid prin glomeruli, se elimină în urină doar în cantități minime, dovadă că rinichii le reabsorb și le catabolizează în cea mai mare parte. Cercetările efectuate au demonstrat că lanțurile λ marcate izotopic filtrează la o rată de 5 mg/kg $^{-1}$/24 ore $^{-1}$ și în urină se elimină sub 1% din cantitatea filtrată, iar nefrectomia reduce cu 90% rata lor de metabolizare fracțională (procentul din cantitatea totală a proteinei prezentă intravascular care dispare în unitatea de timp) (43). La bolnavii cu disfuncții tubulare — proteinurie tubulară —, la care rata filtrării glomerulare nu este modificată, în urină se găsesc mari cantități de lanțuri λ și doar puțină albumină, ca urmare a diminuării reabsorbției, deoarece rata lor de metabolizare fracțională este normală; în schimb, la cei cu scăderea filtrării glomerulare concentrația plasmatică a lanțurilor λ a fost găsită crescută, consecutiv scăderii ratei lor de metabolizare fracțională (41). Aceste constatări demonstrează că metabolizarea lanțurilor λ și a altor proteine cu greutate moleculară mică depinde în special de cantitatea filtrată glomerular și este independentă de cantitatea excretată în urină.

Aceasta explică și faptul că proteinele cu greutate moleculară intermediară și mare nu sînt metabolizate decît într-o măsură redusă sau deloc la nivel renal, deoarece nu pot străbate filtrul glomerular. În sindromul nefrotic însă, filtrul fiind alterat, trec în urină și proteine plasmatice cu greutate moleculară intermediară (albumină 68 000, transferină 90 000, IgG — 160 000 etc.), proteine care, reabsorbite în celulele tubulare, sînt catabolizate intens intracelular.

Proteinele filtrate sînt reabsorbite în special în tubii contorți proximali și doar în cantități reduse în segmentele mai distale ale nefronului. Reabsorbția se face prin procese de pinocitoză cu consum energetic, procesul fiind inhibat de către dinitrofenol, iodoacetat, fluoroacetat, anoxie și inhibitori ai sintezei de proteine. Cercetările electronomicroscopice au precizat că moleculele proteice se atașează la suprafața microvililor („marginea în perie“) sau la nivelul cristelor interviloase, după care membrana se invaginează, incluzînd moleculele proteice într-o veziculă cu diametrul de 0,1—0,5 μm. Apoi mai multe vezicule fuzionează formînd vezicule cu diametrul de 1—3 μm, care se unesc cu lisosomii, proteinele pinocitate fiind catabolizate hidrolitic sub influența catepsinelor lisosomale. Cînd proteine cu greutate moleculară mică ajung în cantități reduse în celulele tubulare, probabil că sînt degradate chiar în citoplasma celulară, care conține numeroase enzime, în special la nivelul „marginii în perie“, printre care: fosfatază alcalină, aminopeptidaze (alaninaminopeptidază, γ-glutamiltranspeptidază), carboxipeptidaze, endopeptidaze etc. Produșii rezultați prin catabolizarea intracelulară a proteinelor (aminoacizi și/sau peptide) sînt descărcați în sîngele din capilarele peritubulare, dar mai ales sînt metabolizați intracelular pînă la CO_2 și NH_3, sau reutilizați în procese de sinteză proteică, diferențele arterio-venoase ale concentrației aminoacizilor și polipeptidelor fiind mici și variate. Apare foarte probabil că în condiții fiziologice rata catabolizării renale a proteinelor cu greutate moleculară mică este foarte redusă, contribuția acestui proces la amoniogeneza și energogeneza renală fiind minoră (9).

Majoritatea proteinelor plasmatice sînt metabolizate de către rinichi numai după ce au fost reabsorbite din filtratul glomerular și au străbătut prin pinocitoză membranele luminale ale celulelor tubilor proximali. Unele

proteine plasmatice pot fi încă captate și peritubular, pătrunzînd în celulele tubulare pe la nivelul polului antiluminal. De exemplu, insulina, care filtrează glomerular, se elimină în urină doar 1% din cantitatea filtrată și extracția sa fracțională renală este superioară extracției inulinei, ceea ce dovedește că hormonul este captat și prin membranele celulare peritubulare (6).

Rinichii sînt sediul catabolizării multor peptide, care avînd greutate moleculară mică, filtrează cu ușurință prin glomeruli, fiind apoi reabsorbite și degradate în celulele tubilor proximali. Importanța rolului rinichilor în catabolismul peptidelor este dovedită de creșterea timpului lor de înjumătățire după nefrectomie bilaterală, fapt demonstrat pentru parathormon (creștere de la 27,6 minute la 37,6 minute) și pentru alte peptide (gastrină, ACTH, glucagon, angiotensină II, vasopresină etc.). Scăderea ratei de catabolizare a acestor peptide active la bolnavii cu insuficiență renală gravă și la nefrectomizați explică unele din manifestările sindromului uremic.

Prin reabsorbția și catabolismul proteinelor cu greutate moleculară mică rinichii împiedică pierderea acestor importanți componenți din organism și contribuie la reglarea concentrației lor plasmatice. Rata degradării proteinelor plasmatice parțial alterate structural (albumină), probabil că este mai mare comparativ cu cea a proteinei normale, fapt observat dealtfel și la nivelul ficatului.

Metabolismul aminoacizilor

Rinichii contribuie substanțial la reglarea conținutului în aminoacizi al lichidelor extracelulare, deoarece, pe de o parte primesc zilnic prin sîngele care îi irigă o cantitate de aproximativ 2,5 moli (cantitate de 15 ori mai mare decît totalul aminoacizilor din lichidele extracelulare), din care filtrează aproximativ 0,5 moli, care se reabsorb apoi aproape în totalitate în tubii proximali și, pe de altă parte, captează direct aminoacizi prin membranele antiluminale ale celulelor nefronului distal. Deși primesc cantități atît de mari de aminoacizi, la valorile fiziologice ale aminoacidemiei rinichii metabolizează selectiv doar anumiți aminoacizi, extrăgînd cantități crescute de glutamină și cantități mai mici de glicină și sintetizînd doar serină și alanină. În schimb, atunci cînd concentrația plasmatică a aminoacizilor este crescută (prin încărcare orală sau parenterală) rinichii pot metaboliza toți aminoacizii. Deci rinichii intervin în special în metabolizarea glutaminei, glicinei, serinei și alaninei și numai în anumite condiții metabolizează și alți aminoacizi.

Metabolismul renal al aminoacizilor este strîns corelat cu procesul amoniogenezei și cu cel al gluconeogenezei, ambele implicate în reglarea homeostaziei acido-bazice (a se vedea „Fiziologia echilibrului acido-bazic"). Aminoacizii sînt precursori ai amoniogenezei, perfuzia la cîine într-o arteră renală a unor aminoacizi (glutamină, asparagină, alanină, leucină, glicină) mărind ipsilaterul excreția de amoniac, contribuția fiecărui aminoacid fiind condiționată de concentrația sa plasmatică. La cîine s-a dovedit că și perfuzia altor aminoacizi (histidină, aspartat, metionină, cisteină etc.) mărește excreția amoniacală, probabil după transaminare cu α-cetoglutarat și formarea de glutamat, care este apoi convertit, sub acțiunea glutamicdehidrogenazei, în NH_3 și α-cetoglutarat (33). Prin cercetări cu aminoacizi marcați s-a dovedit că pentru amoniogeneză rinichii utilizează preferențial glutamina, mai puțin alanina și glicina și deloc alți aminoacizi, iar resturile aminoacizilor rămase după dezaminare sînt

fie oxidate în rinichi, fie transformate în glucoză şi/sau alte substanţe (lactat) şi descărcate în sînge.

Glutamina

Glutamina, sintetizată în special în muşchii scheletici şi secundar în ficat, este extrasă de către rinichi din sîngele care îl perfuzează sau din filtratul glomerular, fiind utilizată în celulele tubulare ca principal precursor al amoniogenezei şi ca substrat important pentru metabolismul oxidativ şi gluconeogeneză. Transportul glutaminei prin membranele celulare antiluminale precum şi prin membranele externe mitocondriale se face pasiv, extracţia glutaminei fiind reglată în funcţie de starea echilibrului acido-bazic la nivelul membranelor mitocondriale interne (2) (fig. 14).

Principala cale de metabolizare a glutaminei, care furnizează două molecule de NH_3 şi glutamat, este catalizată de către glutaminaza I, enzimă ce se află în mari cantităţi în celulele tubulare, sub forma a două izoenzime, dintre care numai glutaminaza fosfatdependentă, prezentă în matricea internă mitocondrială a celulelor tubulare proximale şi distale (14), are rol important în amoniogeneză, în timp ce izoenzima fosfatindependentă, prezentă în mitocondrii şi „marginea în perie“ a celulelor tubulare, este doar

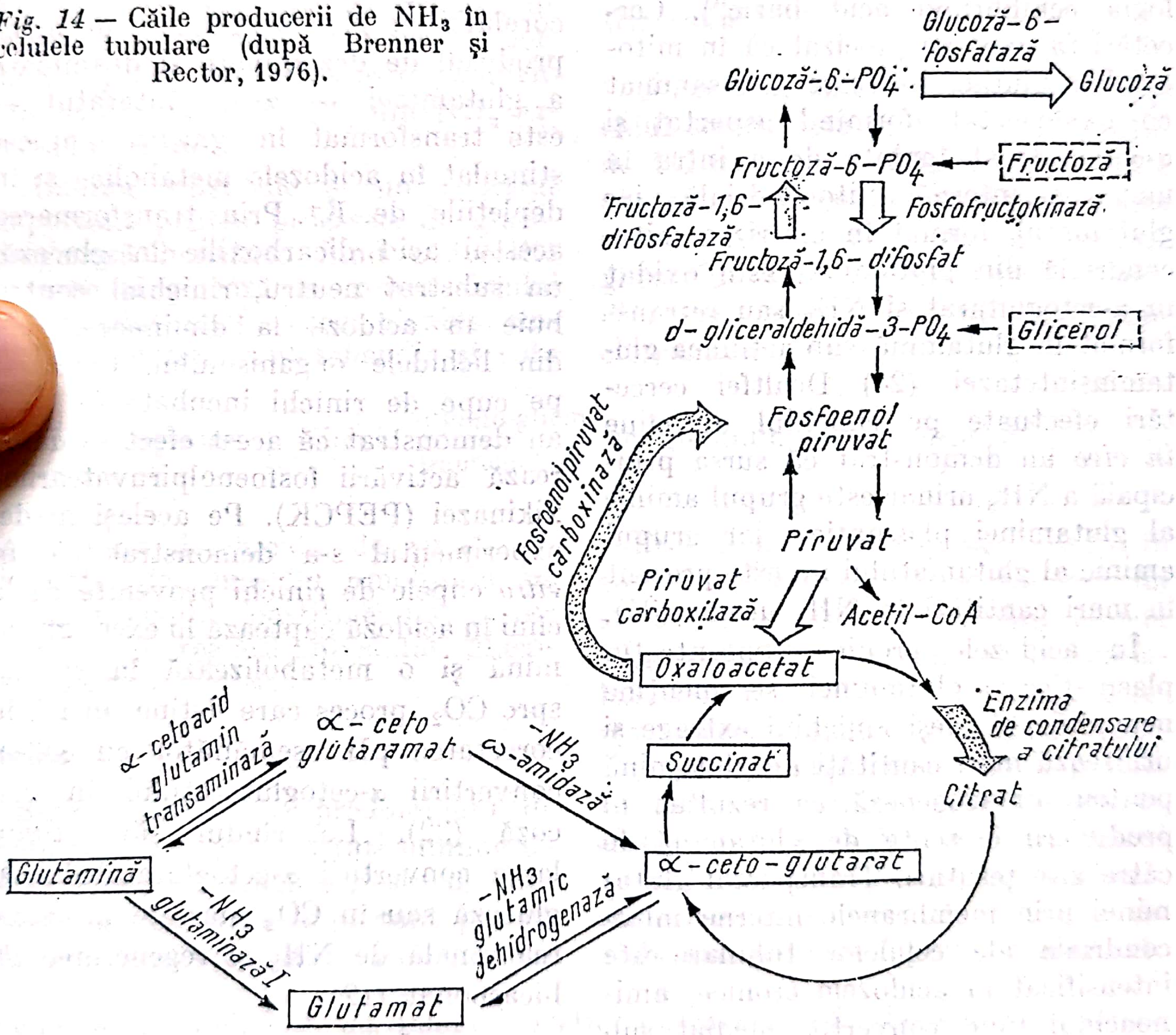


Fig. 14 — Căile producerii de NH_3 în celulele tubulare (după Brenner şi Rector, 1976).

relativ afectată de starea echilibrului acido-bazic. O cotă redusă de glutamină este metabolizată, sub acțiunea glutaminazei II — un complex enzimatic constituit din glutamintransaminază, care realizează transaminarea glutaminei rezultînd un alt aminoacid și α-cetoglutaramat și ω-amidază, care dezaminează α-cetoglutaramatul, rezultînd α-cetoglutarat și o moleculă de NH_3 (a se vedea „Fiziologia echilibrului acido-bazic"). Cercetări *in vitro* au precizat că în mitocondrii glutamatul este transaminat cu oxaloacetat, formînd aspartat și α-cetoglutarat înainte de a intra în matricea internă mitocondrială, iar glutamatul, format în matricea mitocondrială din glutamină, este oxidat în α-cetoglutarat și NH_3 sau retransformat în glutamină sub acțiunea glutaminsintetazei (24) Dealtfel cercetări efectuate pe rinichiul de cîine *in vivo* au demonstrat că sursa principală a NH_3 urinar este grupul aminic al glutaminei plasmatice, iar grupul aminic al glutamatului nu este prezent în mari cantități în NH_3 urinar (34).

În acidozele cronice concentrația plasmatică a glutaminei se menține nemodificată, deși rinichiul extrage și utilizează mari cantități de glutamină pentru amoniogeneză, ca rezultat al producerii crescute de glutamină de către alte țesuturi. Transportul glutaminei prin membranele interne mitocondriale ale celulelor tubulare este intensificat în acidozele cronice, aminoacidul fiind convertit imediat sub acțiunea glutaminazei I în glutamat și NH_3, creșterea amoniogenezei fiind rezultatul accelerării metabolizării glutamatului; factorul limitant al producerii de NH_3 din glutamină este rata transportului său prin membrana internă mitocondrială.

În acidozele acute are loc activarea imediată a metabolizării glutaminei și a producerii de amoniac în toate segmentele nefronului, ca urmare a accesului crescut al glutaminei la nivelul membranei mitocondriale interne, sub influența glutaminazei fosfatdependente, iar în acidozele prelungite se produce și activarea enzimei din tubul contort proximal.

Amoniogeneza din glutamină este corelată cu gluconeogeneza, deoarece produsul de dezaminare și deamidare a glutaminei — α-cetoglutaratul — este transformat în glucoză, proces stimulat în acidozele metabolice și în depletiile de K^+. Prin transformarea acestui acid dicarboxilic în glucoză, un substrat neutru, rinichiul contribuie în acidoze la diminuarea $[H^+]$ din lichidele organismului. Cercetări pe cupe de rinichi incubate *in vitro* au demonstrat că acest efect se datorează activării fosfoenolpiruvatcarboxikinazei (PEPCK). Pe același model experimental s-a demonstrat că *in vitro* cupele de rinichi provenite de la cîini în acidoză captează în exces glutamină și o metabolizează în special spre CO_2, proces care deține un rol în corectarea pH asemănător cu cel al convertirii α-cetoglutaratului în glucoză (32). La rîndul său stimularea convertirii α-cetoglutaratului în glucoză sau în CO_2 mărește producerea renală de NH_3 și regenerarea de bicarbonat (12).

Alanina

Alanina, sintetizată în proporție de 20% în rinichi și 80% în musculatura striată, este de asemenea utilizată de către rinichi atît pentru amoniogene-

ză cît și pentru gluconeogeneză. Sinteza alaninei are loc în rinichi (ca dealtfel și în mușchi) prin transaminarea piruvatului, care provine din lactatul și glutamina extrase din sîngele care perfuzează rinichiul și din glicoliza renală. Amoniogeneza începe prin transaminarea alaninei cu α-cetoglutarat, sub acțiunea alaninaminotransferazei, rezultînd piruvat și glutamat, care va fi convertit apoi, sub influența glutamicdehidrogenazei, în NH_3 și α-cetoglutarat. Această cale metabolică, de importanță minimă în condiții normale, ajunge în acidozele experimentale să furnizeze 3—8% din NH_3 excretat în urină.

Alanina constituie și un substrat important pentru procesele de gluconeogeneză hepatică, fiind convertită în uree și glucoză în cadrul ciclului alanină-glucoză. De aceea alanina, sintetizată în mușchiul scheletic și cota de alanină descărcată de rinichi în circulație (la cîine 20 μmoli/min pe ambii rinichi), constituie un factor esențial al reglării nivelului gluconeogenezei hepatice.

Serina

Serina, sintetizată predominant de către rinichi și în cantități minime de către mușchiul scheletic, este de asemenea un substrat important pentru gluconeogeneza hepatică. Rinichii sintetizează serină în special din glicină, procesul catalizat de serintranshidroximetilază fiind reversibil în funcție de nivelul glicinei, care în cortexul renal se află în concentrație de 4 ori mai mare decît serina. Probabil că în afara glicinei rinichii mai utilizează pentru sinteza serinei și alți precursori încă neidentificați.

Serina este utilizată la nivel renal ca sursă secundară pentru amoniogeneză și mai ales pentru sinteza fosfatidilserinei, component important al membranelor celulelor, fiind astfel implicată în mecanismele de transport transmembranar.

Glicocolul

Glicocolul, sintetizat de către mușchiul striat, este preluat în proporție de 1/4 de către rinichi și utilizat atît pentru sinteza serinei cît și pentru alte sinteze. Astfel, împreună cu arginina, glicocolul sintetizează acidul guanidinacetic, sub influența arginin-glicintransamidazei:

$$\text{arginină} + \text{glicină} \xrightarrow[\text{transamidază}]{\text{arginin-glicin}} \text{ac. guanidinacetic} + \text{ornitină}$$

Prin această reacție, care are loc în special în rinichi și pancreas, precum și prin sinteza serinei, rinichiul posedă largi posibilități de conversiune metabolică prin care intervine în menținerea concentrației aminoacizilor utilizați pentru gluconeogeneza hepatică. În etapa următoare, care se admite clasic că ar avea loc în ficat, acidul guanidinacetic împreună cu S-adenosilmetionina, sintetizată de către rinichi sau pancreas, produce creatină:

$$\text{S-adenosilmetionină} + \text{ac. guanidinacetic} \rightarrow \text{creatină} + \text{S-adenosilhomocisteină}$$

Cercetări mai recente efectuate pe animale hepatectomizate au arătat că cea de a doua etapă a sintezei creatinei poate să se realizeze și în rinichi, cu toate că încă nu s-a stabilit contribuția cantitativă a rinichiului la acest

proces. După nefrectomie bilaterală producerea de creatină scade cu aproximativ 8,5%, mai mult decît ar putea fi explicată doar prin absenţa sintezei renale de acid guanidinacetic, datorită probabil creşterii concentraţiei plasmatice a creatininei, care diminuă sinteza extrarenală de acid guanidinacetic.

Semnificaţia funcţională a sintezei de creatină nu este încă lămurită, dar este posibil ca să reprezinte, cel puţin în anumite condiţii (insuficienţa renală acută), o posibilitate de a minimaliza acumularea unor produşi toxici, ca de pildă acidul guanidinacetic.

Metabolismul glucidic

Rinichii participă la conservarea, utilizarea şi producerea de glucoză. Astfel prin reabsorbţia completă a aproximativ 1,5 kg glucoză filtrată zilnic glomerular — cantitatea superioară de 10—40 ori ratei totale de utilizare la om — rinichii deţin un rol fundamental în conservarea acestui preţios material energogenetic. Utilizarea şi producerea de glucoză se admite că în condiţii obişnuite sînt în echilibru, deoarece rinichii *in vivo* nu extrag dar nici nu descarcă glucoză din şi, respectiv, în sîngele care îi perfuzează (16) (10). În dezechilibrele acido-bazice intervin însă modificări ale *turnover*-ului renal al glucozei, în acidozele experimentale rata utilizării glucozei fiind de $8{,}4 \pm 1{,}2$ μmoli/min^{-1}/100 g^{-1}, iar rata producţiei de glucoză de $8{,}9 \pm 1{,}2$ μmoli/min^{-1}/100 g^{-1}, rezultînd o producţie renală netă de glucoză de 0,52 μmoli/min^{-1} 100 g^{-1}, iar în alcalozele cronice utilizarea glucozei crescînd la 36,4 μmoli/min^{-1}/100 g^{-1} şi producerea de glucoză la 24,6 μmoli/min^{-1}/100 g^{-1} (12).

Utilizarea renală a glucozei

Utilizarea renală a glucozei se poate face pe diverse căi metabolice, rinichii conţinînd toate enzimele necesare pentru fosforilarea glucozei şi metabolizarea ei pe cale glicolitică şi oxidativă (fig. 15), pe calea şuntului hexozomonofosfat (fig. 16) sau pe alte căi. Deşi s-au efectuat numeroase cercetări asupra metabolizării renale a glucozei, problema este încă incomplet elucidată.

Cercetările experimentale au precizat că rata medie de oxidare a glucozei în condiţii normale, în alcaloze respiratorii acute sau în timpul obstrucţiei parţiale a ureterelor este de 5,7 μmoli/min^{-1}/100 g^{-1}, răspunzătoare pentru aproximativ 13% din rata totală a consumului renal de O_2. Pe baza acestor date s-a calculat că în condiţii normale şi în acidoze metabolice aproximativ 2/3 din cantitatea totală de glucoză utilizată de către rinichi este oxidată, în special în zona corticală, pînă la CO_2 contribuind semnificativ la energogeneza renală, deşi glucoza nu reprezintă sursa energetică majoră a rinichiului. Restul de glucoză este metabolizat pe alte căi, a căror importanţă fiziologică este încă insuficient cunoscută. Astfel, cercetările *in vitro* au arătat că glucoza este oxidată în parte pînă la CO_2 şi în parte este degradată glicolitic pînă la acid lactic, mai ales în zona medulară. Rata transformării glucozei în lactat nu a fost stabilită, deoarece *in vivo* rinichiul nu descarcă în circulaţia sistemică lactat, care este oxidat pînă la CO_2 sau convertit în alanină.

În alcalozele metabolice cronice rata metabolizării glucozei este de 4 ori mai mare decît în acidozele metabolice cronice şi, deoarece calea oxidativă nu este afectată în cursul dez-

echilibrelor acido-bazice, metabolizarea glucozei se face predominant pe alte căi neoxidative.

În organismul normal o cotă redusă de glucoză este metabolizată renal pe 1% din totalul energiei consumată de rinichi, deține roluri importante, sintetizînd NADPH necesar diverselor activități de biosinteză renală. Activitatea acestei căi metabolice este

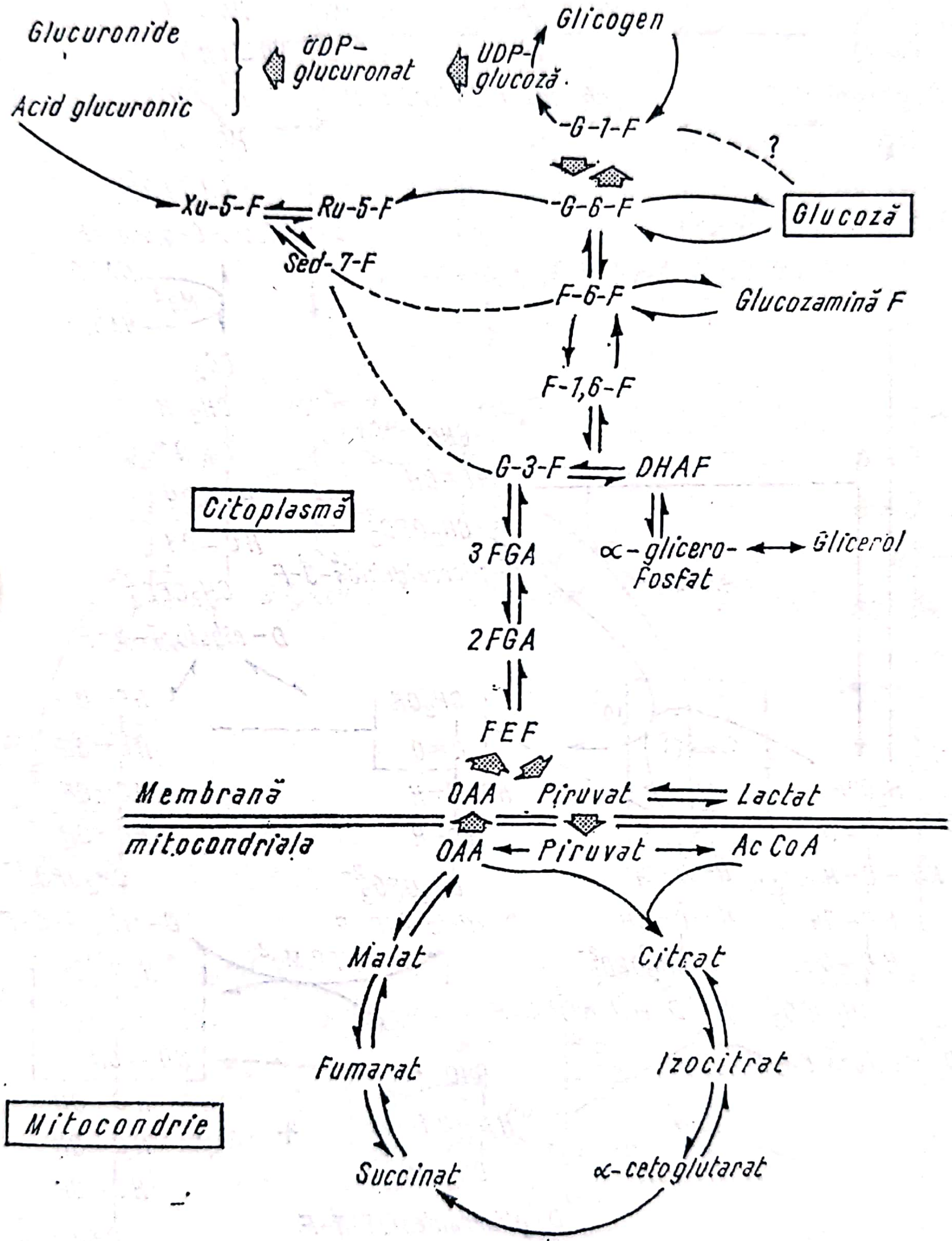


Fig. 15 — Căile metabolice majore ale oxidării glucozei la nivelul rinichiului (după Brenner și Rector, 1976).

calea șuntului hexozomonofosfat, răspunzătoare pentru oxidarea aproximativ a 10% din totalul glucozei utilizată de rinichi (27). Această cale metabolică, deși furnizează doar cel mult stimulată în deplețiile sodate prin activarea enzimei glucoză-6-fosfat dehidrogenază sub influența sistemului renină-angiotensină. Calea șuntului hexozomonofosfat este activată și în

acidoza produsă prin administrarea clorurii de amoniu, acidoza respiratorie şi depleţia de K^+ (care provoacă alcaloză extracelulară dar acidoză intracelulară), precum şi în rinichiul restant hipertrofiat după nefrectomie unilaterală.

Altă modalitate de metabolizare renală a glucozei probabil că este ciclul glucuronat-xiluloză (fig. 17). Existenţa acestei căi *in vivo* este pusă la îndoială de unii autori, cu toate că rinichii omului posedă toate enzimele căii glucuronatului. Dar rinichiul de

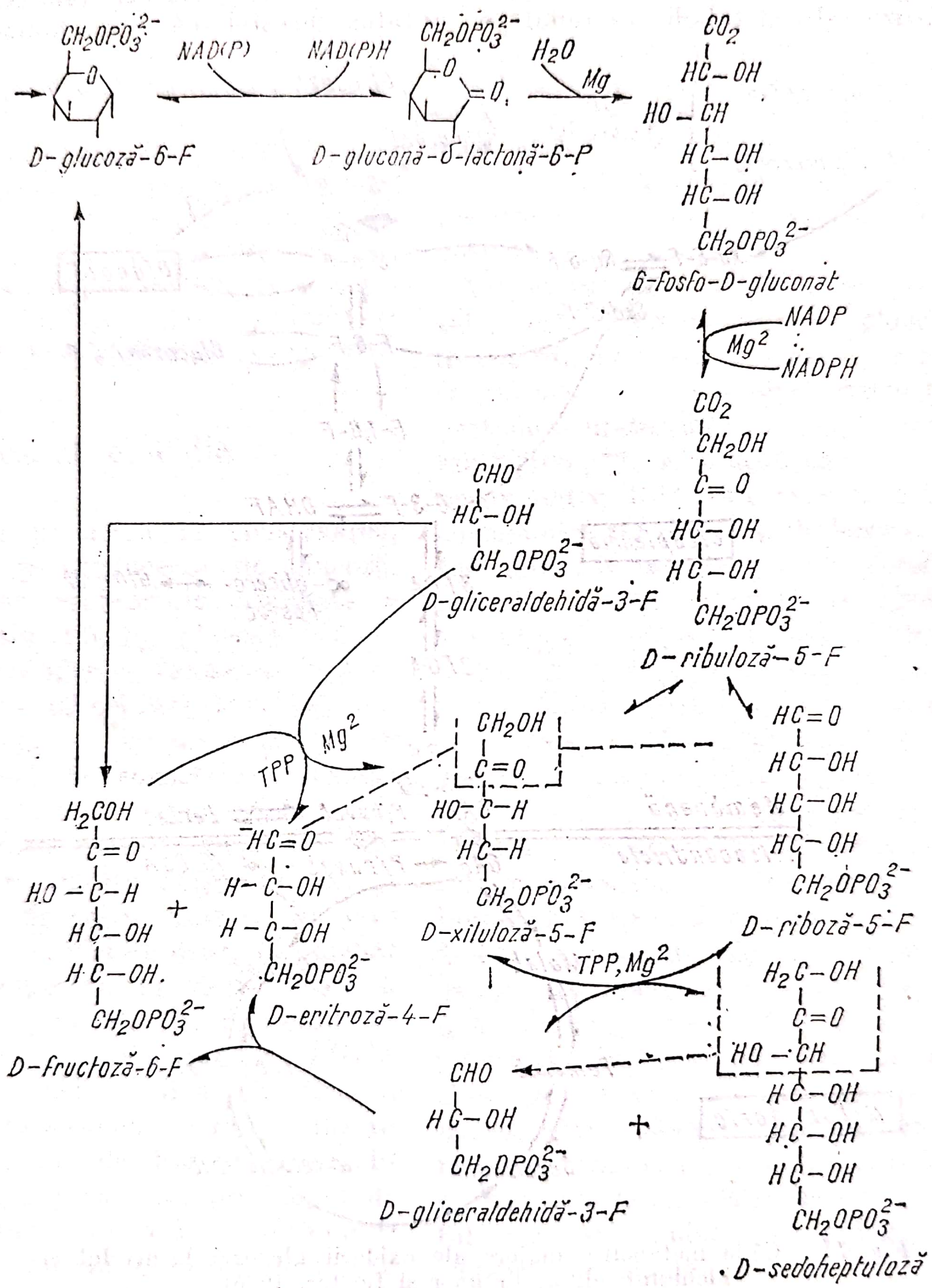


Fig. 16 — Şuntul hexozomonofosfat-pentoză (după Brenner şi Rector, 1976).

şobolan s-a dovedit a fi sediul principal al catabolismului oxidativ al inozitolului, deoarece producţia de $^{14}CO_2$ după injectarea de 2-^{14}C-mioinozitol nu mai are loc după nefrectomie (20), iar inozitolul, pentru a fi oxidat şi convertit în glucoză, trebuie să fie mai întîi transformat în acid glucuronic. În favoarea existenţei ciclului glucuronat-xiluloză în rinichi pledează şi constatarea că la bolnavii cu insuficienţă renală are loc o creştere a concentraţiei plasmatice a inozitolului (8).

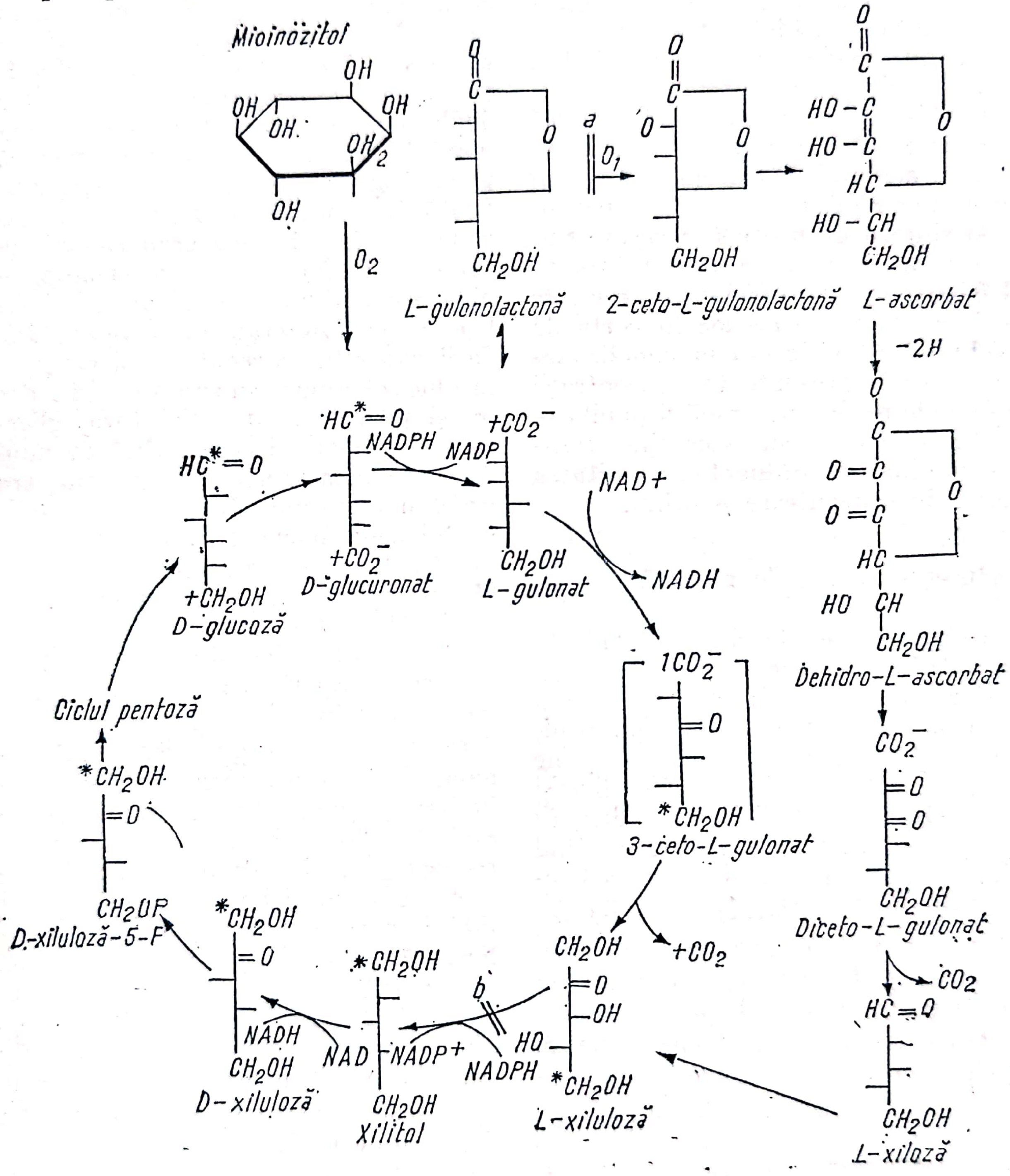


Fig. 17 — Ciclul glucuronat-xiluloză (după Brenner şi Rector, 1976).

Semnificaţia biologică a ciclului glucuronat-xiluloză şi a metabolizării renale a inozitolului nu este încă cunoscută. Contribuţia inozitolului la metabolismul oxidativ renal este redusă

şi de aceea apare mai probabil că inozitolul este dirijat pe alte căi neoxidative, în special spre sinteza de fosfatidilinozitol, substanţă implicată în permeabilitatea membranelor celulare renale, astfel rinichiul intervenind indirect în transportul transtubular. Prin conexiunile cu şuntul hexozomonofosfat — xiluloza putînd fi produsă prin metabolizarea glucozei, inozitolului sau acidului glucuronic — ciclul glucuronat-xiluloză contribuie probabil la sinteza de pentoze necesare sintezei de nucleotizi, iar prin sinteza de UDP-glucuronat participă la procesele de detoxificare ce au loc în corticala rinichiului şi la sinteza mucopolizaharidelor acide prezente în concentraţii crescute în medulara renală şi papilă — substanţe care prin variaţiile *turnover*-ului lor pot influenţa capacitatea renală de concentrare a urinii.

Producerea renală de glucoză

Producerea renală de glucoză este rezultatul proceselor de gluconeogeneză şi reprezintă un aspect al funcţiei renale de conservare a energiei. Rinichiul şi ficatul sînt singurele organe care pot sintetiza glucoză din diverşi intermediari metabolici neglucidici, *in vitro* pe gram de ţesut rinichiul avînd chiar o capacitate gluconeogenetică superioară celei hepatice. În condiţii obişnuite, spre deosebire de ficat, rinichiul nu descarcă glucoză în circulaţia sistemică, dar la animalele hepatectomizate gluconeogeneza renală devine intensă, rinichii menţinînd nivelul glicemic prin descărcare de glucoză în circulaţie, nefrectomia fiind urmată rapid de hipoglicemie (37). Dealtfel şi la bolnavii cu acidoză respiratorie prin insuficienţă pulmonară cronică rinichii descarcă glucoză în circulaţia sistemică (1), iar în timpul inaniţiei prelungite jumătate din glucoza care intră în circulaţie este de provenienţă renală (30).

Controlul gluconeogenezei renale, în opoziţie cu cea hepatică, nu este corelat deci în condiţii fiziologice cu necesităţile de glucoză ale organismului, ci cu starea echilibrului acido-bazic, gluconeogeneza renală din diverşi intermediari ai ciclului Krebs fiind activată în acidozele respiratorii şi metabolice, precum şi în depleţiile de K^+. Cercetările experimentale au dovedit de asemenea că gluconeogeneza hepatică era intensificată la animalele diabetice şi în inaniţie, indiferent dacă erau sau nu în acidoză, în timp ce gluconeogeneza renală era activată numai dacă animalele respective erau în acidoză (21). Deci capacitatea renală de a converti în glucoză numai substanţe acide, dar nu şi pe cele neutre (fructoză, glicerol etc.), poate fi considerată ca unul din mecanismele neexcretorii prin care rinichiul intervine în reglarea echilibrului acido-bazic. În cadrul aceleiaşi funcţii de corectare a pH, în alcaloze gluconeogeneza şi recuperarea renală de HCO_3^- sînt diminuate, iar *in vitro* creşterea pH mediului de incubaţie activează transformarea glucozei şi a glicerolului în acid lactic (31).

Capacitatea de gluconeogeneză renală, ca dealtfel şi cea hepatică, este limitată de prezenţa unor reacţii „*pacemaker*" (26), catalizate de enzime tisulare cu activitate mai redusă (enzimele gluconeogenezei), printre care mai importante sînt: piruvatcarboxilaza (PC), fosfoenolpiruvatcarboxikinaza (PEPCK), fructozădifosfataza, glucoză-6-fosfataza. Inaniţia, diabetul sau administrarea de glucocorticoizi activează aceste enzime atît în cortexul renal cît şi în ficat, în timp ce acidozele metabolice şi respiratorii, precum şi depleţiile de K^+ intensifică doar activitatea enzimelor renale, dar nu şi a celor hepatice (22).

Dintre enzimele gluconeogenezei cea mai importantă este PEPCK, prezentă numai în celulele tubilor proximali. O dovadă a importanţei acestei en-

zime este faptul că acidozele stimulează gluconeogeneza renală numai din substraturile care sînt metabolizate în fosfoenolpiruvat și apoi generează oxaloacetat (glutamină, glutamat, α-cetoglutarat, succinat, lactat, piruvat etc.), dar nu și din acele substraturi care intră în căile gluconeogenezei deasupra fosfoenolpiruvatului (glicerol, fructoză) (7). Activarea enzimei PEPCK în acidoze se datorează conversiunii formei monomerice în forma dimerică activă, concomitent cu diminuarea ratei de degradare a enzimei, în timp ce glucocorticoizii activează PEPCK prin stimularea sintezei ei (18).

Gluconeogeneza renală depinde și de concentrația substanțelor în sîngele care perfuzează rinichii, dovadă fiind faptul că *in vivo* producția renală de glucoză este mai mare în alcaloze decît în acidoze (cu toate că în alcaloze este activată PEPCK), datorită creșterii lactacidemiei care stimulează extracția renală de lactat și conversiunea acestuia în glucoză; același efect asupra gluconeogenezei renale exercită și creșterea concentrației plasmatice a glicerolului în timpul inaniției.

În sfîrșit, gluconeogeneza renală este controlată și de anumiți factori care reglează transportul substraturilor în mitocondrii, printre care cAMP și hormonii care activează producerea acestui mesager intracelular (epinefrină, glucagon, parathormon) și care intensifică producția renală de glucoză din acele substraturi care sînt convertite în glucoză la nivel mitocondrial (glutamină, glutamat, α-cetoglutarat, succinat etc)., dar nu și din substraturile care sînt transformate în citoplasmă direct în oxaloacetat și apoi în glucoză (malat, fumarat) (38). Efectul stimulant al cAMP și al hormonilor care activează generarea acestuia este direct proporțional cu creșterea Ca^{2+} în mediul extracelular, producerea de glucoză din toate substraturile menționate crescînd prin creșterea concentrației Ca^{2+} de la 0 pînă la 2,5 mM. Poate că augmentarea concentrației Ca^{2+} în lichidele extracelulare să reprezinte o parte a mecanismului prin care acidozele stimulează gluconeogeneza renală, atît acidoza intracelulară cît și creșterea concentrației extracelulare a Ca^{2+} intensificînd pătrunderea glutaminei în mitocondriile renale, excreția netă de acizi și gluconeogeneza renală (12).

Gluconeogeneza renală este un alt aspect important al funcției de conservare a energiei și, în același timp, reprezintă unul din mecanismele principale prin care rinichiul contribuie la corectarea acidozelor.

Metabolismul lipidic

Lipidele reprezintă aproximativ 3% din greutatea umedă renală și 20% din cea uscată, componentul lipidic fundamental fiind fosfolipidele, a căror cantitate este totuși inferioară în rinichi față de alte țesuturi (structuri nervoase, pancreas etc.). S-a evidențiat existența unui gradient corticomedular al lipidelor totale, fosfolipidele fiind prezente în medulară în concentrație mai redusă decît în corticală (68% față de 83%) — fapt corelat cu suprafața totală mai mare a celulelor corticale renale și cu conținutul mai sărac al membranelor mitocondriale și al membranelor celulare în medulara renală —, în timp ce grăsimile neutre și colesterolul se află în concentrații inverse față de fosfolipide. Concentrația fosfolipidelor renale nu suferă modificări semnificative de la o zi la alta, dar acestea au un *turnover* foarte crescut, dovadă a unei activități funcționale importante încă incomplet studiată.

Principalele componente fosfolipidice renale sînt fosfatidilcolina (lecitina) și fosfatidiletanolamina (cefalina), iar în cantități mai mici se găsesc sfingomielină, fosfatidilinozitol, fosfatidil-

serină, poliglicerofosfatide și lizofosfatidiletanolamină. *Turnover*-ul diverselor fracțiuni fosfolipidice renale este diferit, sfingomielina fiind relativ inertă, fosfatidilcolina, avînd un fond metabolic de 4—5 ori mai mare, are o rată de metabolizare superioară celei a fosfatidilinozitolului, iar cel mai intens metabolizat este acidul fosfatidic — precursorul tuturor fosfolipidelor. Conținutul membranelor celulare renale în lizolecitină, care se modifică prin acilarea sau deacilarea acizilor grași liberi din constituția fosfatidilcolinei, cu stabilirea unui ciclu lecitină-lizolecitină, provoacă modificări ale permeabilității membranelor celulare și ale activității enzimelor din membrane, cu consecințe asupra cantității de substanțe solvite care se pierd sau se pompează la acest nivel. Fosfolipazele A, B și C, care deacilează fosfolipidele, probabil că dețin un rol important în reglarea permeabilității și a transportului transmembranar în celulele tubulare renale.

Acizii grași liberi (AGL), care s-a presupus că ar furniza prin oxidarea lor energia necesară funcțiilor renale, s-a dovedit mai recent că sînt răspunzători doar pentru producerea a 10—20% din producția renală de CO_2. Aceste constatări subliniază importanța metabolizării neoxidative a AGL în rinichi și a participării lor la constituirea fondului de fosfolipide, esteri colesterolici și trigliceride, utilizați de către rinichi sau descărcați în sînge sub forma unor compuși esterificați. Deși concentrația plasmatică a AGL este foarte mică (0,5—1 mEq/l), reprezentînd doar 3—6% din totalul lipidelor, *turnover*-ul lor este foarte mare. În plasmă AGL se află în cea mai mare parte legați necovalent cu albumina, fracțiunea legată a AGL fiind în echilibru cu concentrația scăzută a AGL nelegați. Deoarece concentrația plasmatică a albuminei este menținută constantă *in vivo* la aproximativ 1 mM, raportul AGL/albumină (0,5—1 pînă la 2—1) și, implicit utilizarea AGL ca substrat energetic, sînt reglate de către concentrația plasmatică totală a AGL.

AGL fiind legați de proteine nu filtrează glomerular și ca urmare ei ajung în celulele tubilor proximali pe la nivelul membranelor antiluminale, prin același mecanism care asigură și transportul altor acizi organici. S-a constatat chiar existența unei competiții între AGL și alți acizi organici pentru acest mecanism de transport, care realizează aportul substraturilor organice metabolizabile la nivelul situsurilor celulare unde are loc activarea sau utilizarea lor. Dar acest mecanism de transport se găsește numai în celulele tubilor proximali, iar utilizarea AGL are loc în toate segmentele nefronului, fiind încă necunoscute modalitățile de pătrundere a AGL în segmentele nefronice în care mecanismul respectiv lipsește.

În rinichi AGL sînt oxidați pînă la CO_2 doar în proporție de 5—10% din cantitatea extrasă, oxidarea lor fiind mai intensă în zona corticală decît în cea medulară și papilă, iar restul este rapid încorporat în fosfolipide, trigliceride, esteri colesterolici etc. Deci oxidarea AGL nu reprezintă sursa principală energetică a rinichiului, așa cum s-a presupus, ci alte căi neoxidative de metabolizare a AGL furnizează energia necesară reabsorbției tubulare a Na^+, existînd o corelație bună între rata extracției renale de AGL și cea a reabsorbției Na^+; de asemenea, după administrarea unui natriuretic — clorotiazida —, s-a constatat că diminuarea reabsorbției Na^+ se însoțește de diminuări corespunzătoare ale utilizării renale de AGL. Dar, după cum se poate vedea mai departe, rinichiul utilizează ca sursă energetică pentru reabsorbția Na^+ și alte substraturi în afara AGL.

Metabolismul oxidativ renal în tulburările echilibrului acido-bazic

Metabolismul oxidativ renal fiind strîns corelat cu echilibrul acido-bazic, s-au studiat experimental modificările metabolice prezente în acidoze și alcaloze, prin determinarea producției de CO_2 din diverse substraturi marcate cu ^{14}C (glutamină, lactat, acizi grași liberi, citrat, glucoză etc.). La animalele studiate, sub narcoză ușoară, s-au cateterizat o venă renală și ureterul corespunzător și, după perfuzia substratului marcat izotopic, s-a calculat metabolismul oxidativ renal total, înmulțind valoarea fluxului sanguin renal (ml/min) cu diferența arterio-venoasă a CO_2 (mM/ml), obținîndu-se cantitatea totală de CO_2 produsă (mM/min). Metoda utilizată furnizează rezultate mult mai valoroase comparativ cu cele obținute prin studii pe cupe de rinichi incubate în medii cu pH diferit, sau provenite de la animale în acidoză sau alcaloză, deoarece rinichii își mențin activitățile funcționale și sînt supuși influențelor nervoase și umorale fiziologice (35).

Metabolismul glutaminei

Metabolismul oxidativ total al diverselor substraturi utilizate de către rinichi nu diferă în condiții de acidoză sau alcaloză, deoarece cea mai mare parte a consumului energetic se face pentru reabsorbția Na^+ din filtratul glomerular, care nu se modifică în tulburările echilibrului acido-bazic. Cu toate acestea proporția energiei totale provenite din oxidarea glutaminei este mai mare în acidoze (40%) decît în alcaloze (14,5%), deoarece extracția de glutamină din sîngele care perfuzează rinichiul este mult mai mare în acidoze (27,7 μM/min) decît în alcaloze (8,04 μM/min); de asemenea metabolizarea renală a glutaminei este intensificată, ca urmare a inducției enzimei PEPCK și a activării gluconeogenezei din glutamină, iar raportul dintre cantitatea de glutamină oxidată pînă la CO_2 și cea convertită în glucoză devine 5/1.

Doar cantități minime din glutamina extrasă ajung în sîngele venos renal ca glutamat sau aspartat, cea mai mare parte fiind convertită în α-cetoglutarat (care este apoi oxidat în proporție de 80% pînă la CO_2 și restul de 20% este transformat în glucoză) și NH_3 (care se elimină în cea mai mare parte în urină tamponînd excesul de protoni). Metabolismul oxidativ renal total fiind identic în acidoze și alcaloze înseamnă că reabsorbția tubulară a Na^+ nu necesită în mod obligatoriu glutamina ca sursă energetică, în acidoze rinichiul putînd consuma oricare alte substraturi în cantități izocalorice, iar în alcaloze utilizînd alte materiale energogenetice.

Metabolismul lactatului

În contrast cu glutamina, lactatul furnizează prin oxidarea sa în alcaloze o cantitate dublă de energie (47,4%) față de cea eliberată în acidoze (22,4%), în condițiile în care metabolismul oxidativ renal total este similar. Această diferență se datorează concentrației diferite a lactatului în sîngele arterial, în alcaloze (2,02 μM/ml) și în acidoze (1,14 μM/ml), cantitatea de lactat extrasă și metabolizată de rinichi depinzînd de nivelul lactacidemiei. În acidoze nivelul scăzut al concentrației arteriale a lactatului condiționează extracții scăzute și procente mici de lactat metabolizat pînă la CO_2, deoarece procentul de CO_2 provenit din lactat s-a dovedit a depinde liniar de cantitatea de lactat extrasă; în alcaloze situația se inversează. Hiperlactacidemia din alcaloze se datorează

intensificării glicolizei prin accelerarea etapei fosfofructokinazei, consecutiv diminuării concentrației intracelulare a H^+ (35).

Metabolismul acizilor grași liberi

Considerați de unii autori (29) (19) ca material energogenetic de majoră importanță pentru funcțiile renale, acizii grași liberi ar utiliza pentru oxidarea lor peste 65% din O_2 consumat de rinichi, cea mai mare contribuție avînd-o palmitatul (16). În experiențe în care s-a perfuzat palmitat, oleat sau stearat marcat s-a constatat că extracția acestor acizi grași liberi de către diverse țesuturi, inclusiv de către rinichi, este proporțională cu concentrația lor sanguină. Producția totală de CO_2 provenit din oxidarea palmitatului, stearatului și oleatului la cîinii în acidoză a reprezentat 21,7% din total, iar la animalele în alcaloză numai 16,3%. Rezultatele obținute dovedesc că acizii grași liberi nu sînt substratul predominant al metabolismului oxidativ renal, că palmitatul nu este singurul și nici cel mai important dintre acizii grași oxidați în rinichi și că acizii grași liberi nu reprezintă sursa predominantă a energiei consumată pentru reabsorbția tubulară a Na^+.

Metabolismul citratului

Rinichiul, împreună cu ficatul și sistemul osos, sînt sediile principale ale utilizării citratului. În rinichi metabolizarea citratului fiind legată de reglarea echilibrului acido-bazic, rata excreției urinare de citrat diminuă în acidoze și crește în alcaloze. Diminuarea excreției de citrat, observată și în depletiile de K^+, în care există o alcaloză extracelulară dar cu acidoză intracelulară, dovedește că rata eliminărilor urinare de K^+ depinde în special de nivelul pH intracelular. La cîinele normal oxidarea citratului contribuie cu aproximativ 15% la producția de CO_2, valoare în exces față de cantitatea totală de citrat extrasă de rinichi, ceea ce dovedește că citratul injectat i.v. este transformat în ficat și rinichi în alte substraturi, care sînt apoi oxidate în rinichi împreună cu citratul injectat. Studii *in vitro* pe cupe de rinichi au demonstrat că numai 25—40% din citrat este oxidat pînă la CO_2, restul fiind transformat în glucoză și alți produși încă neidentificați. În acidozele cronice extracția renală de citrat crește și concentrația citratului în țesutul renal scade cu 50%, ca urmare a intensificării utilizării acestui substrat cu 30%, iar în alcalozele cronice concentrația citratului în țesutul renal crește de 4 ori, iar oxidarea sa scade cu aproximativ 10%. În tulburările experimentale ale echilibrului acido-bazic s-a constatat că oxidarea citratului furnizează în acidoze 10,8% și în alcaloze 13,8% din totalul CO_2 produs de rinichi (35). Aceste modificări ale oxidării citratului în tulburările echilibrului acido-bazic sînt condiționate în mare parte de concentrația intracelulară a HCO_3^-, probabil prin reglarea transportului citratului prin membranele mitocondriale interne.

Metabolismul glucozei

Glucoza oxidată în rinichi furnizează o cotă importantă din totalul CO_2 produs și anume 19,8% în acidoze și 26,2% în alcaloze.

Rinichiul poate oxida și alte substraturi energogenetice (piruvat, α-cetoglutarat și alți intermediari ai ciclului Krebs), dar acestea fiind prezente în sînge în concentrații foarte mici, au și o contribuție redusă la totalul energiei produsă de rinichi; aceeași situație este valabilă și pentru palmitooleat, iar linoleatul și arahidonatul sînt în special utilizați pentru sinteza de li-

pide structurale şi/sau ca material energogenetic.

Din aceste cercetări experimentale reiese că la cîinii în acidoză metabolismul oxidativ utilizează glutamină 40%, lactat 22%, acizi graşi liberi 22%, citrat 11% şi glucoză 20%, iar la animalele în alcaloză glutamina contribuie la metabolismul oxidativ cu 15%, lactatul cu 47%, acizii graşi liberi cu 16%, citratul cu 14% şi glucoza cu 26%. Deoarece cantitatea de Na^+ reabsorbită din tubi nu diferă în alcaloze şi acidoze apare cu claritate că rinichiul, pentru a-şi procura energia necesară reabsorbţiei Na^+, poate oxida diferite substraturi. Nu există deci un combustibil preferenţial pentru energogeneza renală, proporţia mare de glutamină oxidată în acidoze fiind legată de amoniogeneză, iar utilizarea crescută a lactatului în alcaloze fiind consecinţa creşterii lactacidemiei.

Bibliografie selectivă

1. ABER, G.M., MORRIS, L., HOUSLEY E. — *Nature (Lond.)*, 1966, 212, 1589.
2. ADAM, W., SIMPSON, D.P. — *J. clin. Invest.*, 1974, 54, 165.
3. ALOIA, J.F. — *J. Lab. clin. Med.*, 1973, 82 , 809.
4. BERNANKE, D., EPSTEIN, F.A. — *Amer. J. Physiol.*, 1965, 208. 541.
5. BLAU, E., MICHAEL, A.F. — *J. Lab. clin. Med.*, 1971, 77, 97.
6. BOURDEAU, J.E., CHEN, E., CARONE, F.A. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 225, 1 399.
7. BOWMAN, R.H. — *J. biol. Chem.*, 1970, 245, 1 604.
8. BURLINGTON, H., CRONKITE, E.P., REINCKE, V., ZANJANI, E.D. — *Proc. nat. Acad. Sci. (N.Y.)*, 1972, 69, 3 547.
9. CAHILL, G.F. — The Role of the Kidney in the Regulation of Protein Metabolism. In: „Mammalian Protein Metabolism" (sub red. *Munro, N. H.*), Academic Press, New York—Londra, 1970, p. 599.
10. CHINARD, F.P., TAYLOR, W.R., NOLAN, M.F., ENNS, T. — *Amer. J. Physiol* , 1959, 196, 535.
11. CHOW, A.Y.M., DRUMMOND, K.N. — *Lab. Invest.*, 1969, 20, 213.
12. COHEN, J.J., KAMM, D.E. — Renal Metabolism in Relation to Renal Function, in The Kidney (sub red. *Brenner, B.M., Rector, F.C.*), W.B. Saunders Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1976, p. 126—215.
13. COHEN, J.J., NIETO, M. — Renal Metabolism of Substrates in Relation to Renal Function. In: „Handbook of Physiology" (sub red. *Berliner, R.W.* şi *Orloff, J.*), American Physiological Society, Washington, 1973, p. 909.
14. CURTHOYS, N.P., GODFREY, S.S. — Proporties of Rat Kidney Glutaminase Enzymes and Their Role in Renal Ammoniogenesis. In: „Renal Metabolism in Relation to Renal Function" (sub red. *Schmidt, A., Dubach, U.C.*), Hans Huber Publ., Berna—Stuttgart—Viena, 1976, p. 346.
15. CURTHOYS, N.P. LOWRY. O. — *J. biol. chem.*, 1973, 248, 162.
16. DIES, F., HERRERA, J., MATOS, M., AVELAR, E., RAMOS, G. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 405.
17. FISCHER, W., MANZ, F., SCHÄRER, K.—Renal Substrate Uptake. Oxygen Consumptions and Gluconeogenesis at Law Temperature. In: „Renal Metabolism in Relation to Renal Function" (sub red. *Schmidt, U., Dubach, U.C.*), Hans Huber Publ,. Berna-Stuttgart-Viena, 1976, p. 26.
18. FLORES, H., ALLEYNE, G.A.O. — *Biochem. J.*, 1971, 123, 35.
19. GOLD, M., SPITZER, R.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, 206, 153.
20. HOWARD, C.F., ANDERSON, L. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1967, 118, 332.
21. KAMM, D.E., CAHILL, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 1 207.
22. KAMM, D.E., STROPE, G.L., — *Metabolism*, 1974, 23, 1 073.
23. KEFALIDES, N. A., FORSELL-KNOTT, L. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, 203, 62.
24. KOVACEVIC, Z. — *Biochem. J.*, 1971, 125, 757.
25. KRAMER, K., THURAU, K., DEETJEN, P. — *Arch. ges. Physiol.*, 1960, 271, 782.
26. KREBS, H.A. — *Proc. roy. Soc. Biol. (Lond.)*, 1963, 159, 145.

27. LEE, J.L., VANCE, V.L., CAHILL, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, 203, 27.
28. MICHAEL, A.F., BLAU, E., VERNIER, R.L. — *Lab. Invest.*, 1970, 23, 649.
29. NIETH, H., SCHOLLMEYER, P. — *Nature (Lond.)*, 1966, 209, 1 244.
30. OWEN, O.E., FELIG, P., MORGAN, A.P., WAHREN, J., CAHILL, G.F. — *J. clin. Invest.*, 1969, 48, 574.
31. PASHLEY, D.H., COHEN, J.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 225, 1 519.
32. PILKINGTON, I.A., O'DONOVAN, D.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 220, 1 634.
33. PITTS, R.F., DAMIAN, A.C., MacLEOD, M.B. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 584.
34. PITTS, R.F., PILKINGTON, I.A., DE HAAS, J.C.M. — *J. clin. Invest.*, 1965, 44, 731.
35. PITTS, R.F. — Physiology of Kidney and Body Fluids, ed. a III-a. Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1974, p. 259—270.
36. RASKIN, P., SIPERSTEIN, M.D. — *J. Lipid. Res.*, 1974, 15, 20.
37. REINECKE, R.M. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, 140, 276.
38. ROOBOL, A., ALLEYNE, G.A. — *Biochem. J.*, 1973, 134, 157.
39. STROBER, W., WALDMANN, T.A. — *Nephron*, 1974, 13, 35.
40. VAN SLYKE, D.D., RHOADES, C.P., HILLER, A., ALVING, A.S. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, 109, 336.
41. WALDMANN, T.A., STROBER, W., MOGIELNICKI, R.P. — *J. clin. Invest.*, 1972, 51, 2 162.
42. WALKER, W.G., HULTER, H.N. — *Tr. Amer. clin. Climat. Ass.*, 1969, 81, 174.
43. WOCHNER, R.D., STROBER, W., WALDMANN, T.A. — *J. exp. Med.*, 1967, 126, 207.

REGLAREA ACTIVITĂŢII RENALE

Variaţiile cantitative şi calitative ale urinii sînt rezultatul integrării rinichilor în cadrul mecanismelor sistemice de menţinere a homeostaziei volumului lichidelor organismului (izovolemia), a presiunii lor osmotice (izotonia), a concentraţiei unor electroliţi (izoionia) şi a reacţiei chimice (izohidria). Aceste variaţii adaptative se datorează intervenţiei unor mecanisme complexe umorale şi nervoase, acţionînd simultan sau succesiv într-o perfectă corelaţie, unele intrarenale altele extrarenale.

Autoreglarea irigaţiei renale

Autoreglarea irigaţiei renale, caracterizată prin faptul că variaţiile presiunii arteriale sistemice cuprinse între 100 şi 200 mm Hg nu influenţează semnificativ fluxul sanguin renal (FSR), rata filtrării glomerulare (RFG) şi deci nici fracţia filtrată (FF), reprezintă un mecanism intrinsec extrem de important pentru asigurarea funcţionalităţii renale fără modificări, în prezenţa unor fluctuaţii tensionale obişnuite în condiţii fiziologice (a se vedea şi capitolul „Irigaţia renală"). Scăderile presiunii arteriale sistemice sub 100 mg Hg se însoţesc de scăderi ale RFG, dar FF scade mai rapid, dovedind că FG diminuă mai repede decît FSR pentru că ΔP (diferenţa transmembranară dintre presiunile hidrostatice intracapilară şi intracapsulară) nu mai este menţinut constant şi de aceea presiunea efectivă de filtrare scade rapid. Creşterile presionale peste 200 mm Hg se însoţesc de creşterea RFG, care se instalează însă mai lent decît creşterea FSR şi, ca urmare, FF scade progresiv. Autoreglarea irigaţiei renale menţine deci constant ΔP, între anumite limite de variaţii ale presiunii arteriale sistemice, prin modificări corespunzătoare ale tonusului şi rezistenţei arteriolelor glomerulare, scăderea presiunii sistemice diminuă rezistenţa arteriolelor aferente concomitent cu creşterea mai puţin intensă a rezistenţei arteriolelor eferente, iar creşterea presiunii arteriale sistemice măreşte rezistenţa arteriolelor aferente (22). Mecanismele acestor modificări hemodinamice intrarenale sînt încă insuficient cunoscute, factorii nervoşi nu par să participe deoarece autoreglarea este prezentă şi în cazul rinichiului denervat şi/sau transplantat, sistemul renină-angiotensină probabil că intervine, dar rolul său nu este încă bine precizat, cel mai probabil fiind că autoreglarea irigaţiei renale este rezultatul unui reflex autonom miogen al peretelui arterial.

Echilibrul glomerulo-tubular

Echilibrul glomerulo-tubular este un alt mecanism intrinsec de reglare care defineşte corelaţiile morfo-funcţionale dintre filtrarea glomerulară şi funcţiile tubulare sau, cu alte cu-

vinte, raporturile dintre capacitatea de filtrare a glomerulului și capacitatea tubului respectiv de a reabsorbi anumiți constituenți ai filtratului. Deși corelațiile dintre glomerul și tubul său sînt fundamentale pentru înțelegerea funcționalității nefronului ca o unitate coordonată și nu ca rezultat al unor mecanisme care acționează asupra unor segmente distincte ale nefronului, cunoștințele actuale asupra acestor corelații sînt încă lacunare, iar mecanismele care stau la baza acestui *feedback* tubulo-glomerular sînt în mare parte ipotetice. Se pot defini două niveluri ale echilibrului glomerulo-tubular și anume unul proximal și celălalt distal.

— Echilibrul glomerulo-tubular proximal este definit de adaptarea perfectă a activității de reabsorbție a tubului proximal (RP) față de filtrarea glomerulară (FG) prin intermediul fracției filtrate (FF), orice modificare a FF însoțindu-se de modificări corespunzătoare ale RP. Mecanismele acestei adaptări sînt încă controversate, unii autori susținînd intervenția unui hormon ipotetic, iar alții influențe fizico-chimice sanguine consecutive procesului filtrării glomerulare, sîngele care a străbătut capilarele glomerulare și a pierdut aproximativ 1/5 din volumul său (FF) avînd alte valori presionale. Într-adevăr în rețeaua capilarelor peritubulare presiunea hidrostatică este inferioară celei coloidosmotice, diferențele fiind cu atît mai mari cu cît rata filtrării glomerulare este mai ridicată, fapt care va influența rata reabsorbției active din tubul proximal a Na^+, Ca^{2+}, $H_2PO_4^-$, HCO_3^- etc.

Echilibrul glomerulo-tubular distal constă în adaptarea filtrării glomerulare față de compoziția urinii din tubul distal și în special față de conținutul în Na^+ (și Cl^-), creșterea cantității de Na^+ (și Cl^-) diminuînd RFG și invers. Mecanismul acestei adaptări, care tinde să limiteze pierderile hidrosaline din organism, are la bază activarea sistemului renină-angiotensină, consecutivă stimulării celulelor maculei dense de către concentrația crescută a Na^+ (și Cl^-) și/sau de hiperosmolalitatea urinii din tubul distal. Posibilitatea activării intrarenale a angiotensinei II, sugerată de prezența enzimei de convertire în endoteliul vascular și în „marginea în perie" a celulelor tubului proximal, a condus la ipoteza că angiotensina II activată intrarenal ar acționa ca un hormon local, modificînd tonusul arteriolelor glomerulare și reabsorbția tubulară (70).

În diverse stări patologice se pot instala dezechilibre glomerulo-tubulare prin modificări cantitative și/sau calitative ale filtrării glomerulare și mai ales ale reabsorbției tubulare, consecutive unor alterări hemodinamice și/sau ale compoziției biochimice a plasmei, care acționează asupra diferitelor segmente ale nefronului fie direct, declanșînd intrarea în activitate a mecanismelor intrarenale de reglare (sistemul renină-angiotensină etc.), fie mobilizînd mecanisme extrarenale umorale și/sau nervoase.

Mecanismele umorale de reglare

Mecanismele umorale sînt considerate de cei mai mulți autori că dețin importanța majoră în reglarea renală, deoarece abolirea influențelor nervoase prin denervare sau transplantare nu alterează funcțiile principale ale rinichiului.

Sistemul renină-angiotensină

Formațiunile care alcătuiesc aparatul juxtaglomerular sintetizează renina — o enzimă proteolitică specifică —, iar aceasta declanșează o cascadă de procese enzimatice care

au ca rezultat producerea angiotensinei II, cel mai puternic vasoconstrictor natural şi cel mai activ stimulator al secreţiei corticosuprarenaliene de aldosteron. Conform concepţiei clasice renina scindează hidrolitic o α_2-globulină de provenienţă hepatică — angiotensinogenul —, rezultînd angiotensina I, care suferă o nouă acţiune hidrolitică, sub acţiunea enzimei de convertire, generînd angiotensina II, ce dispare apoi rapid din sînge (timpul de înjumătăţire 1—2 minute), atît ca urmare a degradării de către un grup de enzime denumite angiotensinaze, cît şi consecutiv sechestrării în patul vascular al unor ţesuturi. Cercetările recente au demonstrat încă să această concepţie este foarte simplistă (18). Astfel studiile efectuate în vederea elucidării acţiunilor fiziologice ale reninei şi a precizării rolului său în patogenia hipertensiunilor arteriale au evidenţiat existenţa mai multor forme de renină plasmatică şi tisulară, iar cascada de procese enzimatice declanşată de renină s-a dovedit a fi mult mai complexă, fiind urmată de generarea mai multor peptizi, dintre care unii dotaţi cu acţiuni fiziologice; de asemenea s-a dovedit existenţa unor activatori şi inhibitori enzimatici naturali ai secreţiei de renină şi ai generării de angiotensină. Astfel s-a ajuns la noţiunea de sistem renină-angiotensină (SRA) constituit din substratul reninic plasmatic (angiotensinogenul), renina şi enzima de convertire, angiotensinele I, II şi III, activatorii şi inhibitorii reninei şi angiotensinazele, care hidrolizează angiotensinele cu generarea de alţi oligopeptizi (fig. 18).

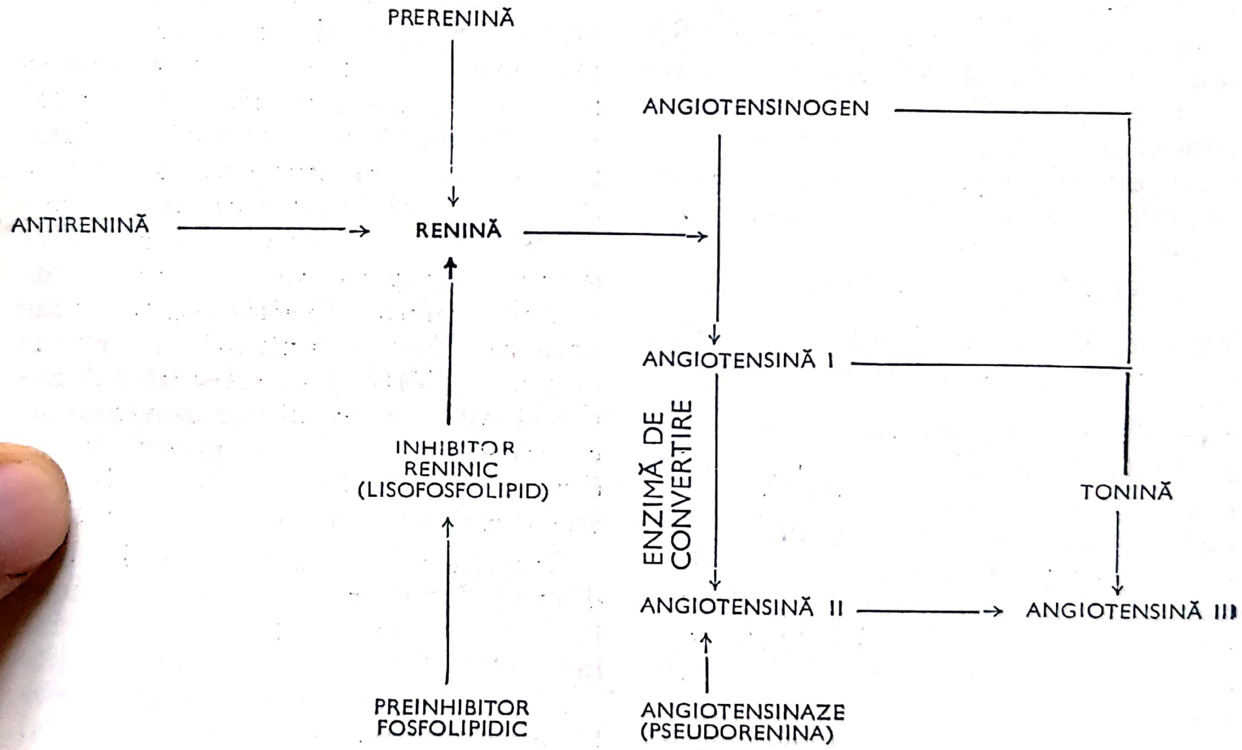


Fig. 18 — Organizarea sistemului renină-angiotensină.

Substratul reninic plasmatic

Substratul reninic plasmatic (angiotensinogenul) este o glicoproteină prezentă în fracţiunea α_2-globulinică a plasmei şi în limfă. Scăderea con-

centrației plasmatice a acestei fracțiuni după hepatectomie și după perfuzia ficatului cu puromicină — inhibitor al sintezelor proteice — a demonstrat că substratul reninic este sintetizat în ficat. Cercetările recente au evidențiat diferențe structurale ale substratului reninic (SR) la diverse specii animale. Astfel, din plasma de porc s-au izolat mai multe forme de SR, avînd aceeași greutate moleculară (58 000), dar cu conținut diferit de glucozamină, acid sialic și hexoză neutră; SR izolat din plasma de oaie are greutate moleculară 52 000, iar cel izolat din plasma umană, purificat pînă la stadiul de proteină unică omogenă, are greutatea moleculară 40 000 și structură aminoacidică diferită de aceea a SR din plasma de porc (26).

Sub acțiunea tripsinei asupra SR din plasma de cal s-a obținut un tetradecapeptid (TDP), ca urmare a ruperii legăturii esterice dintre hidroxilul serinei peptidului și carboxilul argininei sau lizinei din molecula SR. Acest tetradecapeptid are următoarea secvență aminoacidică:

Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro - Phe - His-
Leu-Leu-Val-Tir-Ser-P.

Deși SR din plasma umană nu a fost încă degradat pînă la TDP și ca atare nu se cunoaște structura sa aminoacidică, deoarece renina generează aceeași angiotensină I ca și la porc și la cal, se admite că porțiunea esențială a moleculei SR uman trebuie să fie similară cu cea de la aceste animale.

Tetradecapeptidul este hidrolizat de renină care, rupînd legătura peptidică dintre cele două molecule de lizină, generează angiotensina I. Generarea de angiotensină I prin acțiune hidrolitică asupra TDP generează și pseudorenina, enzimă prezentă în toate țesuturile — la șobolan predominant în glandele salivare, splină și timus — avînd pH optim de acțiune 4,5, dar, ca urmare a concentrației sale crescute, putînd acționa și la pH neutru. Această enzimă hidrolizează numai TDP purificat și de aceea acțiunea ei în plasmă este minimă, deoarece TDP plasmatic este însoțit de un inhibitor care îl protejează de acțiunea pseudoreninei, dar nu și de aceea a reninei.

SR din plasma umană este activat numai de către renina omologă și cea din plasma primatelor, în timp ce SR din plasma de șobolan este activat și de către renina umană, fiind constituit din două forme, prima (40% din total) activabilă numai de către renina omologă și cealaltă (60%) activată atît de renina omologă cît și renine heterologe. Din plasma de porc s-au izolat de asemenea mai multe forme de SR și anume o formă majoră (A) și două forme minore (B și C), ambele cu cîte două subtipuri, forma A și subtipurile C fiind glicoproteine cu structură biochimică similară. Toate aceste multiple forme de SR sînt hidrolizate de renină și generează angiotensină I, dar la concentrații diferite. Cinetica reacției unui preparat foarte purificat de renină de porc cu TDP și cu substratul A purificat este remarcabil de asemănătoare, funcția rezidiului proteic mare fiind probabil de a proteja SR de angiotensinaze sau de pseudorenină.

Concentrația plasmatică a SR este diferită la diversele specii animale, la om în condiții obișnuite variază între 600—900 ng/ml, dar în anumite condiții fiziologice sau patologice poate atinge valori de cîteva ori mai mari, nivelul plasmatic fiind reglat prin modificările ratei sintezei hepatice și nu prin cele ale utilizării. Concentrația SR este crescută în sarcină (ca urmare a excesului de estrogeni), în hipoxia severă, hipertensiuni maligne, nefrectomie bilaterală și consecutiv excesului de hormoni glucocor-

ticoizi și este diminuată în ciroze hepatice, după hipofizectomie și suprarenalectomie bilaterală.

Renina

Renina este o enzimă proteolitică specifică, cu greutate moleculară aproximativ 40 000, punct izoelectric 5,25, pH optim de acțiune 5,5, secretată în special de către rinichi și în cantități minime — obișnuit neimportante fiziologic — de către numeroase alte structuri extrarenale.

Renina renală este secretată de către celulele aparatului juxtaglomerular și mai ales de către celulele granulate juxtaglomerulare, răspunzătoare pentru aproximativ 90% din totalul reninei secretate. Studii histologice au arătat că în citoplasma acestor celule apar corpusculi sferici de secreție cu aspect electronomicroscopic dens, relativ omogen, eozinofil, care conțin proteine, lipide și glucide și în special glico- și mucoproteine. Apăruți inițial la nivelul cisternelor aparatului Golgi, corpusculii sferici au diametrul cuprins între 50 și 400 mμ și constau dintr-o matrice fin granulată, înconjurată de o membrană simplă. Ulterior dimensiunile corpusculilor cresc, atingînd diametrul de 800 mμ, matricea lor devine mai compactă, iar periferic apar delimitați de un strat electrotransparent. În continuare diametrul ajunge la 120 Å, matricea se fragmentează și devine granulată și eozinofilă ca urmare a încărcării cu lipide, iar în final suferă o involuție precoce, matricea se fragmentează, la fel ca și componentele cristaline eozinofile. Granulele conțin renină, numărul lor în celulele juxtaglomerulare crescînd în condiții însoțite de hipersecreție de renină și diminuînd în condiții inverse. Granule similare celor din celulele juxtaglomerulare, dar avînd un aspect mai omogen, au fost descrise și în celulele maculei dense și ale tubilor distali.

Din rinichiul diverselor specii animale s-a extras renină, care însă nu a putut fi purificată din cauza marii ei instabilități. Purificarea reninei umane ridică probleme și mai grele, deoarece sinteza renală este redusă și de calitate proastă (78).

Cercetările efectuate la om asupra concentrației reninei plasmatice, apreciată pe baza capacității de a genera angiotensină (activitatea reninică plasmatică — ARP), au dus la concluzia că rinichiul are o secreție reninică de fond în medie de 9 ± 7 ng/l/min (9), sau de $13{,}7\pm1{,}8$ ng/l/min (61) și o secreție de necesitate stimulată de diversele mecanisme care vor fi prezentate mai departe. S-a demonstrat și existența unui ritm secretor circadian, cele mai scăzute valori plasmatice ale reninei fiind prezente între orele 12 și 18 și cele mai ridicate între orele 0 și 6 (62).

Variațiile activității reninice a plasmei trebuie reinterpretate pe baza datelor recente care au demonstrat existența în plasmă a unui număr mai mare de renine (renina mare, renina mică, prorenina, renina mare mare, renina activă, renina inactivă etc.), precum și a mai multor izoenzime, unele de proveniență renală, altele secretate în alte organe (glande submaxilare, creier, suprarenale, hipofiză, epifiză, complexul utero-placentar etc.). Din rinichiul de porc s-au izolat 4 renine, dintre care formele A și D au acțiune mai puternică asupra SR comparativ cu formele B și C (79). Cromatografia pe coloană de celuloză a evidențiat la om două forme majore și două minore, primele dînd prin fracționare cîte 3 componenți și secundele 5 componenți, toți avînd aceeași greutate moleculară (39 500), dar capacități diferite de a hidroliza TDP sau SR.

Problema purificării reninei s-a complicat și mai mult în ultimii ani ca

urmare a descoperirii în plasmă, în rinichi și alte țesuturi, a reninelor inactive. Astfel în rinichi s-a demonstrat prezența unui precursor relativ inactiv al reninei, denumit prorenină sau renină mare, cu greutate moleculară de aproximativ 60 000 care, sub acțiunea unor proteaze celulare specifice (catepsine?), se transformă în forma activă a reninei cu greutate moleculară de aproximativ 40 000. Prorenina ar fi prezentă și în plasmă, concentrația sa la subiecții normali fiind variabilă între 1—3 ng/ml/oră angiotensină I. Pornind de la constatarea că stocarea plasmei timp de 3 zile la temperaturi scăzute mărește de cîteva ori ARP (68), s-a preconizat existența în plasmă și țesuturi a unor forme inactive de renină, dintre care unele se activează prin stocare, altele sub acțiune enzimatică (tripsină, pepsină) sau prin acidifiere, iar altele nu se activează. Asemenea renine cu greutate moleculară mare, evidențiate în extractele renale și în lichidul amniotic, suferă o diminuare a greutății moleculare în cursul activării, fapt interpretat ca o dovadă că sînt constituite din renină activă și o proteină inhibitoare, care nu s-a stabilit dacă este o proteină specifică avînd funcții fiziologice, sau doar un grup de proteine cu caracteristici hidrofobe și inhibitoare prezente în extractele tisulare (53). Alți autori susțin însă că activarea nu este consecința denaturării unui inhibitor prin stocarea sau acidifierea plasmei, ci a conversiunii proreninei în renină activă (74). În sfîrșit, alții susțin că renina cu greutate moleculară mare, activată prin acidifiere și a cărei greutate moleculară nu se modifică prin activare, ar fi prezentă în plasmă numai în cazul unor leziuni renale (tumori Wilms) și nu ar exista în plasma umană normală (20). Aceste rezultate dovedesc complexitatea studiului reninei și explică incapacitatea actuală a precizării rolului ei în patogenia hipertensiunilor arteriale.

Secreția de renină și generarea de angiotensină sînt controlate de multipli factori inhibitori. Astfel din rinichi s-a izolat un fosfolipid care *in vivo*, în mari cantități, blochează răspunsul presor al reninei. Acest fosfolipid, după unii autori cu structură fosfatidiletanolaminică, derivat probabil al prostaglandinelor secretate de medulara renală (meduline), este prezent în rinichi sub formă inactivă de preinhibitor și este activat hidrolitic de către fosfolipaza A. Renina este inhibată și de α_1-antitripsina plasmatică, hemoglobină și lanțurile ei α și β, heparină, bilă și o serie de proteine și peptide; de asemenea pepstatinul, un pentapeptid N-acilat (acid izovaleril-1-valil-1-valil-4-amino-3-hidroxi-6-metil-heptanoic) izolat din actinomicete, deși nu este un inhibitor specific, deoarece acțiunea sa se exercită asupra tuturor proteazelor acide, inhibă renina cu predilecție, dovadă că și renina ar fi o protează acidă.

Anticorpii antirenină, care se fixează electiv la nivelul granulelor din celulele juxtaglomerulare și diminuă efectele presoare ale reninei endogene și exogene, s-au dovedit activi numai față de reninele analoge. Experimental s-a arătat că aproximativ 50% din renina plasmatică este inactivată în 30 minute de către ficat, sugerînd participarea ficatului insuficient în patogenia anumitor forme de hipertensiune arterială, ipoteză care nu a fost însă confirmată de cercetările efectuate la bolnavi cu hipertensiune reno-vasculară și esențială.

Angiotensinele I, II și III

Angiotensinele I, II și III sînt oligopeptizi generați în diverse etape ale cascadei enzimatice a sistemului renină-angiotensină.

Angiotensina I, rezultată ca urmare a acțiunii reninei și poate și a pseudo-reninei asupra TDP plasmatic, este un decapeptid cu activitate intrinsecă redusă, avînd următoarea secvență aminoacidică:

Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe-His-Le

Angiotensina I este rapid hidrolizată de către *enzima de convertire* (EC 3, 4, 14, 1), glicoproteină legată de membrana celulară, prezentă în plasmă, rinichi, endotelii vasculare și în diverse organe (stomac, ileon, colon, pancreas, testicul, uter, miocard, creier, hipofiză etc.), cu greutate moleculară de la aproximativ 129 000 la 480 000 (27) și pH optim de activitate 7,25—7,30. Enzima de convertire este o peptidildipeptidază care desprinde hidrolitic un dipeptid (His-Leu) din capătul N-terminal al angiotensinei I, rezultînd octapeptidul angiotensină II.

În condiții obișnuite cea mai mare parte a conversiunii are loc probabil atunci cînd sîngele străbate plămînii, deoarece aceste organe conțin o enzimă mai activă decît cea plasmatică, realizînd procesul de convertire în numai 3—8 minute, în timp ce enzima plasmatică are nevoie de 45 minute. Din plămînul de porc și din fracțiunea globulinică a plasmei umane s-a izolat o enzimă denumită kininază II, care inactivează bradikinina prin clivarea legăturii Pro-Phe și desprinderea unui dipeptid (Phe-Arg), care în cercetările ulterioare s-a dovedit a fi identică cu enzima de convertire (27). Deși activitatea enzimei de convertire este redusă în rinichi, fiind răspunzătoare doar pentru aproximativ 2% din totalul convertirii — fapt interpretat ca o măsură de protecție a rinichiului față de acțiunea vasoconstrictoare extrem de puternică a angiotensinei II — prezența enzimei în endoteliul vascular și în „marginea în perie" a celulelor tubului contort proximal permite ipoteza activării intrarenale a angiotensinei II și a acțiunii sale ca un hormon local atît asupra arteriolelor glomerulare cît și asupra epiteliului tubular (70).

Legătura Phe-His a tetradecapeptidului și a angiotensinei I poate fi hidrolizată și de către tonină, o enzimă prezentă în submaxilara șobolanului, producînd direct angiotensină II (10).

Efectele angiotensinei II sînt de scurtă durată, octapeptidul activ dispărînd rapid din sînge, *clearance*-ul său metabolic fiind de $2{,}23 \pm 0{,}36$ l/min. Angiotensina II este inactivată sub acțiunea unor peptidaze lipsite de specificitate, prezente în plasmă și țesuturi, denumite angiotensinaze. Din plasmă s-au izolat două aminopeptidaze (A_1 și A_2) și o endopeptidază (B), iar în diverse țesuturi și în special în rinichi, ficat și intestin există ambele tipuri de proteaze. Sub acțiunea acestor enzime octapeptidul activ este transformat în hepta-, hexa-pentapeptide etc., pierzîndu-și concomitent acțiunile fiziologice. În hepatopatii și mai ales în cirozele hepatice s-a demonstrat o creștere a activității angiotensinazelor (în special a formei A_1), iar în sarcină și mai ales în trimestrul ultim, precum și în diverse tipuri etiologice de șoc (hemoragic, endotoxemic etc.) crește activitatea angiotensinazei A_2.

Cercetări recente au atras atenția în special asupra heptapeptidului (des-Asp[1])-angiotensină II, denumit încă și angiotensina III, care rezultă din angiotensina II ca urmare a desprinderii acidului aspartic terminal sub acțiunea unei aminopeptidaze, existînd și o cale alternativă prin acțiunea enzimei de convertire asupra nona-peptidului (des-Asp[1])-angiotensină I (16).

Angiotensina III, acționînd asupra unor receptori angiotensinici, similar cu angiotensina II, exercită acțiuni asemănătoare acesteia atît cantitativ cît și calitativ asupra arteriolelor renale, în timp ce la nivelul arteriolelor

periferice angiotensina II se dovedeşte a avea o acţiune presoare de două ori mai puternică. În schimb, angiotensina III este un stimulant al secreţiei de aldosteron mai puternic decît angiotensina II, unii autori susţinînd chiar că, în timp ce octapeptidul intervine în reglarea presiunii sanguine sistemice, heptapeptidul ar fi agentul stimulator fiziologic al secreţiei de aldosteron, corticosuprarenala conţinînd cantităţi mari de angiotensinaze N-terminal, care pot transforma local angiotensina II în angiotensină III. Deşi concentraţia plasmatică a angiotensinei III nu a fost încă stabilită este probabil că acest peptid, activat local, tisular, sub acţiunea angiotensinazelor N-terminal, este un mediator activ al sistemului renină-angiotensină la nivelul receptorilor corticosuprarenalieni, ai musculaturii vaselor renale şi ai celulelor juxtaglomerulare (28).

Mecanismele de reglare a secreţiei de renină

Sintetizată în cea mai mare parte în celulele mioepiteliale ale aparatului juxtaglomerular şi accesoriu în celulele maculei dense şi ale lacisului, renina este descărcată în sînge, în special în lumenul arteriolei aferente şi în limfă. Mecanismele care controlează sinteza şi descărcările de renină sînt multiple, complexe şi încă insuficient elucidate. Cercetările clinice şi experimentale au demonstrat existenţa a 3 mecanisme activatoare şi anume: stimularea unor receptori specifici intrarenali, stimularea nervilor adrenergici ai rinichiului şi anumiţi agenţi umorali (epinefrina şi norepinefrina, concentraţia Na^+ şi a K^+, bradikinina etc.), precum şi a unor influenţe umorale inhibitoare (angiotensina II, ADH etc.).

Cantitatea de renină descărcată în circulaţie este deci rezultatul influenţelor integrate ale acestor diverse mecanisme antagoniste.

Receptorii intrarenali

Receptorii intrarenali, prezenţi atît în arteriola aferentă şi stimulaţi de variaţiile hemodinamicei, cît şi la nivelul maculei dense şi stimulaţi de modificări ale cantităţii de sodiu şi/sau de osmolalitatea urinii tubulare, deţin un rol fundamental în controlul descărcărilor de renină.

Baroreceptorii intravasculari au fost postulaţi ca urmare a cercetărilor efectuate de către Goldblatt (1934), care a demonstrat că după constricţia unei artere renale se instalează o hipertensiune permanentă, atribuită descărcărilor crescute de renină determinate de ischemia renală. Ipoteza ischemică nu a fost confirmată, reducerea saturaţiei în O_2 a sîngelui care perfuzează rinichiul de la 96% la 56% (79), respirarea unui aer cu 7—8% O_2 şi 5% CO_2 (40) sau perfuzia renală cu sînge venos (12) nefiind urmate de descărcări de renină şi de modificări ale presiunii arteriale sistemice. Cercetări efectuate pe rinichiul izolat de cîine (48), au arătat că scăderea presiunii pulsului determină descărcări de renină, acelaşi efect avînd şi constricţia aortei deasupra arterelor renale, deşi reducerea presiunii de perfuzie a rinichiului era prea mică pentru a provoca modificări ale fluxului sanguin renal (79). Constricţia venei renale care reducea fluxul sanguin renal cu 50% nu mărea descărcările de renină, în schimb, acestea creşteau ca rezultat al compresiunii renale cu un oncometru, deşi nu se produceau modificări ale fluxului sanguin renal. Aceste rezultate au dovedit că ischemia renală nu este necesară pentru producerea descărcărilor de renină.

Constatarea degranulării celulelor juxtaglomerulare ca urmare a creşterii presiunii de perfuzie a rinichiului izolat, a sugerat ipoteza că celulele situate în pereţii arteriolei aferente ar avea funcţia de receptori de distensie, influenţînd rata descărcărilor

de renină în funcţie de gradul lor de întindere (89). Existenţa receptorilor intravasculari de distensie a fost demonstrată pe un model experimental în care s-a exclus activitatea maculei dense prin blocarea filtrării glomerulare ca urmare a clampării ureterelor, iar influenţele catecolaminice au fost înlăturate prin suprarenalectomie bilaterală şi denervare renală. Pe acest model experimental hemoragia şi constricţia aortică deasupra arterelor renale a provocat creşteri semnificative ale ARP, concomitente cu degranularea celulelor juxtaglomerulare (6).

Cercetările efectuate pe rinichiul izolat de cîine confirmă existenţa receptorului vascular stimulat de modificările presiunii de perfuzie a rinichiului, prin faptul că descărcările de renină se amplifică consecutiv obstrucţiei ureterale (67) şi diminuă, pînă la nivelul celor din perioada de control, ca rezultat al creşterii suplimentare a presiunii arteriale normale (46). Pe rinichiul izolat s-a constatat de asemenea că presiunile de perfuzie peste 150 mm Hg deprimă descărcările de renină, în timp ce scăderile nivelului presiunii de perfuzie sub 50 mm Hg le stimulează (38). Aceste constatări au demonstrat că variaţiile presiunii intraluminale în arteriola aferentă influenţează receptorii de distensie din regiunea celulelor juxtaglomerulare, care, la rîndul lor, controlează descărcările de renină.

Excluderea funcţională a receptorului intravascular prin perfuzia prealabilă de papaverină — alcaloid vasodilatator prin relaxarea muşchiului neted din pereţii arteriolari şi blocant al autoreglării inigaţiei renale prin acţiune relaxantă asupra arteriolelor aferente — aboleşte descărcările de renină consecutive hemoragiilor acute pe modelul experimental al rinichiului denervat şi nefiltrant (98) şi diminuă semnificativ descărcările la cîinii cu constricţie cronică a cavei toracice. Papaverina nu acţionează toxic asupra celulelor juxtaglomerulare, dovadă fiind faptul că injectată în artera principală a unui rinichi denervat dar filtrant nu împiedică descărcările importante de renină după hemoragii acute. La cîinii cu constricţia cavei toracice papaverina blochează însă descărcările de renină, atît pe rinichiul nefiltrant, cît şi pe cel intact, concomitent cu creşterea fluxului sanguin renal şi diminuarea rezistenţei vasculare renale (99). La animalele în depleţie sodată şi cu rinichi denervat injectarea intrarenală de papaverină a provocat o diminuare de 85% a secreţiei de renină, cu scăderea concomitentă a rezistenţei vasculare renale, în timp ce la animalele normale injectarea de papaverină nu a modificat nici secreţia de renină şi nici rezistenţa vasculară renală. Aceste cercetări atestă de asemenea existenţa receptorului intravascular renal cu sediul la nivelul arteriolei aferente (101).

Modificările fluxului sanguin renal influenţează de asemenea descărcările de renină. Experimental s-a arătat că reducerea presiunii de perfuzie renală de la 140 la 100 mm Hg nu a influenţat distribuţia intrarenală a fluxului sanguin şi nici descărcările de renină, datorită intervenţiei mecanismelor de autoreglare, în timp ce scăderea presiunii la 75 mm Hg, concomitent cu devierea sîngelui dinspre corticală spre medulara rinichiului, a provocat şi descărcări reninice. Modificări similare ale distribuţiei intrarenale a fluxului sanguin şi ale descărcărilor de renină au fost produse şi prin creşterea presiunii venoase renale la 20—50 mm Hg (47). Aceste rezultate concordă cu existenţa unui gradient al localizării reninei, enzima fiind prezentă în concentraţii maxime în cortexul extern şi scăzînd apoi progresiv spre medulară (72).

Viscozitatea sanguină modifică de asemenea descărcările reninice, cercetările experimentale evidenţiind creşteri ale descărcărilor de renină şi vaso-

dilatație renală consecutiv creșterii hematocritului. Probabil că viscozitatea sanguină crescută amplifică scăderea presională la trecerea din artera principală în arteriolele aferente, reducînd astfel presiunea intraluminală, ceea ce are ca urmare dilatația arteriolei aferente și, consecutiv scăderii gradientului presional transmural, activarea descărcărilor de renină (59).

Stimularea receptorului intravascular renal, urmată de descărcări reninice, poate fi realizată de variați factori, printre care: modificările presiunii (distensiei) intravasculare și ale presiunii transmurale în arteriolele aferente, precum și ale tensiunii celulelor aparatului juxtaglomerular (55), activitatea nervilor simpatici care reglează tonusul arteriolelor renale, factorii miogenici intrinseci (dovadă fiind autoreglarea renală) și, în sfîrșit, alterările componentelor elastice ale peretelui vascular. Dar și dilatația arteriolelor renale consecutivă constricției aortei suprarenale, deși provoacă doar modificări minime sau chiar indecelabile ale FSR ca urmare a autoreglării prin dilatația arteriolelor aferente, stimulează descărcările de renină (în aceste experiențe neputînd fi exclusă participarea maculei dense) (79). Stimularea receptorului vascular renal explică descărcările crescute de renină prezente în diverse afecțiuni: insuficiența cardiacă congestivă dreaptă și stîngă, ciroza hepatică, stenoza arterei renale, hipertensiunea, hemoragia, depleția sodată cronică, expansiunea volemică etc. (19).

Chemoreceptorii, situați la nivelul maculei dense, sînt stimulați de anumite variații ale compoziției ionice a lichidului din tubii distali și modifică descărcările de renină, fie prin influențarea activității celulelor aparatului juxtaglomerular, fie sintetizînd renină. Celulele maculei dense se află în imediata apropiere a celulelor juxtaglomerulare, de care sînt separate printr-o membrană bazală incompletă și posedă un aparat Golgi în partea lor bazală, sugerînd existența unor strînse corelații între aceste două tipuri celulare. Prin studii histochimice s-a evidențiat o bună corelație între activitatea enzimei glucoză-6-fosfatdehidrogenază din celulele maculei dense, cantitatea de renină renală și granularea celulelor juxtaglomerulare la șobolanii menținuți pe regim carențat în sodiu, la cei cu hipertensiune experimentală și la cei adrenalectomizați. La șobolani, la care celulele maculei dense sînt mai apropiate de arteriola eferentă și de celulele mezangiale, s-a sugerat că scăderea concentrației Na^+ în lichidul tubular și/sau a volumului lichidian tubular ar slăbi contactul celulelor maculare cu cele ale arteriolei aferente, avînd ca rezultat descărcarea de renină din celulele juxtaglomerulare (5).

Microperfuziile retrograde ale maculei dense cu soluții de NaCl au fost urmate de creșterea ARP și, consecutiv creșterii tonusului arteriolei aferente, de diminuarea RFG (86) (87). Hipernatremia și hiperkaliemia diminuă descărcările de renină numai pe rinichiul normal, în care lichidul tubular încărcat de Na^+ sau K^+ ajunge în contact cu celulele maculei dense și deci nu influențează descărcările reninice pe rinichiul nefiltrant (93).

Natura stimulilor care acționează asupra celulelor maculei dense este încă neclarificată. Blocarea de către diuretice a descărcărilor de renină provocate de constricția aortei a fost interpretată ca o dovadă a importanței încărcării cu Na^+ a lichidului din tubii distali, diureticele crescînd conținutul sodat al lichidului tubular inhibă descărcările de renină (94). Alte cercetări experimentale au arătat că în timpul diurezei cu manitol secreția de renină crește paralel cu scăderea concentrației și a încărcării sodate a lichidului din tubul distal (25). Constatarea unor descărcări crescute de renină în nume-

roase situaţii clinice şi experimentale în care sînt diminuate eliminările urinare de sodiu (depleţiile de volum şi de sodiu, insuficienţa cardiacă congestivă, constricţia cavei toracice, stenoza arterei renale, hipertensiunile etc.), pledează de asemenea pentru ipoteza că diminuarea încărcării cu Na^+ şi, consecutiv, a osmolalităţii lichidului tubular reprezintă stimulul biochimic al celulelor maculei densa.

Dar cercetările de diureză osmotică au arătat că eliberarea de renină este inhibată atît de soluţiile de NaCl cît şi de cele de manitol, deşi primele realizează creşterea şi secundele scăderea osmolalităţii lichidului din segmentul iniţial al tubului distal, iar perfuziile tubulare cu soluţii de NaCl, glucoză sau manitol, deşi măresc încărcarea cu Na^+ la nivelul maculei densa, nu provoacă creşterea concentraţiei Na^+ în lichidul tubular, ci uneori chiar scăderea ei (32). Ca urmare, s-a emis ipoteza că stimulul maculei dense declanşator al descărcărilor de renină ar fi reprezentat de creşterea concentraţiei sau doar a cantităţii de Na^+ ajunsă la nivelul tubului distal. Această ipoteză este sprijinită şi de faptul că injectarea retrogradă de soluţii sodate izotone sau hipertone în porţiunea iniţială a tubului distal provoacă diminuarea rapidă a diametrului tubular pînă la colabare, modificare atribuită reducerii RFG consecutivă descărcărilor de renină din celulele juxtaglomerulare şi a activării locale, de angiotensină II, cu efect vasoconstrictor puternic pe arteriolele aferente. Răspunsul tubular este specific ionului Na, fiind absent sau mult diminuat la animalele în depleţie sodată şi neputînd fi provocat prin perfuzie de soluţii de manitol sau de clorură de colină. În acelaşi sens pledează şi constatarea că ARP creşte după furosemid şi acid etacrinic, diuretice care acţionează în special asupra ramurii ascendente a ansei Henle inhibînd reabsorbţia Na^+ şi astfel mărind concentraţia Na^+ la nivelul tubului distal, dar nu şi după clorotiazidă care acţionează asupra nefronului distal (15). Cercetările în care s-au studiat variaţiile secreţiei de renină şi ale ARP în sîngele venei renale ca urmare a injectării i.v. de acid etacrinic în timpul ocluziei ureterale şi după repermeabilizarea conductului, au arătat că ocluzia măreşte de 4—5 ori secreţia de renină şi de peste două ori ARP, iar acidul etacrinic nu modifică nici unul din aceşti parametri. Inlăturarea ocluziei ureterale după injectarea acidului etacrinic nu influenţează secreţia de renină în primele 5 minute, dar ulterior la 12,5 şi 27 minute nivelul foarte ridicat anterior scade, atingînd valori duble faţă de cele din perioada de control, în timp ce ARP rămîne crescută. Disocierea netă între modificările secreţiei de renină şi ARP din sîngele venei renale este consecinţa creşterii concentraţiei Na^+ în lichidul tubular care scaldă celulele maculei dense după ridicarea ocluziei ureterale (29). Pe rinichiul izolat de cîine creşterea cu 20 mEq/l a Na^+ plasmatic este urmată de amplificarea cu cel puţin 50% a descărcărilor de renină. Pe acelaşi model experimental inhibiţia prin ouabaină a ATP-azei Na^+-K^+-dependentă, urmată de blocarea transportului tubular al Na^+, determină creşterea descărcărilor de renină. Excitarea electrică a nervilor renali pe fondul administrării de ouabaină este urmată constant de diminuarea descărcărilor reninice, subliniind importanţa proceselor membranare în eliberarea reninei în sînge (37).

Cercetările menţionate anterior au dus la preconizarea unui „natriostat tubular" (88), constituit de către celulele maculei densa, care funcţionează ca nişte osmoreceptori, fiind influenţate de variaţiile osmolalităţii şi, respectiv, ale concentraţiei Na^+ în lichidul tubular şi, la rîndul lor, controlînd rata descărcărilor de renină din celulele aparatului juxtaglomerular. S-a suge-

rat mai recent (88) că celulele maculei dense ar răspunde doar la prezența concomitent crescută a Na^+ şi a Cl^-, deoarece perfuziile tubulare măresc activitatea secretorie a celulelor juxtaglomerulare numai dacă lichidul de perfuzie conține ambii ioni. Deoarece în anumite condiţii experimentale descărcările de renină se produc foarte rapid după începutul perfuziei saline, este probabil că ele sînt rezultatul activării reninei dintr-un precursor şi nu al sintezei enzimatice *de novo*.

Divergențele privind efectul stimulant al concentrațiilor scăzute sau crescute de Na^+ asupra descărcărilor de renină probabil că sînt rezultatul condiţiilor experimentale, deoarece s-a constatat că perfuzia ansei Henle cu soluţii saline izotone este urmată de concentraţii variate ale Na^+ în lichidul care ajunge în porţiunea inițială a tubului distal, concentrații dependente de rata perfuziei. Cercetările efectuate pe rinichiul izolat, precum şi numeroase argumente clinice pledează pentru ipoteza că stimulul fiziologic al chemoreceptorilor maculari este diminuarea concentrației (sau a încărcării) sodate a lichidului ajuns în tubii distali.

Variațiile K^+ influenţează de asemenea descărcările renale de renină, hiperkaliemia sau perfuzia în artera renală de soluţii hiperkalienice diminuînd rata descărcărilor. Mecanismul de acțiune al K^+ nu este cunoscut, dar ar putea consta fie în modificarea încărcării cu Na^+ la nivelul maculei dense, consecutiv alterării reabsorbției Na^+ în tubul proximal, fie într-o acţiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare, reprezentată de stabilizarea membranelor granulelor ce conţin renină sau de alterarea unui ipotetic factor de eliberare a reninei (75).

Concentrația Ca^{2+} în lichidul tubular reprezintă de asemenea un stimul al celulelor maculei densa şi deci un factor de control al descărcărilor de renină. Astfel mărirea ratei de perfuzie a ansei Henle determină diminuarea RFG pe modelul nefronului unic — indice al descărcărilor de renină şi al generării de angiotensină II — numai dacă în lichidul de perfuzie se află şi ioni de calciu; de asemenea adăugarea de $CaCl_2$ în sîngele utilizat pentru perfuzia rinichiului izolat este urmată de creşterea eliberării de renină în sîngele eferent (42). Aceste cercetări aduc dovadă că concentrația Ca^{2+} la nivelul nefronului distal reprezintă o componentă importantă a unui mecanism de *feedback* macula densa — glomerul.

Importanța relativă a maculei dense în cadrul mecanismelor descărcării de renină este încă insuficient lămurită, după unii autori această funcție intervenind doar în cazul unor presiuni joase de perfuzie (7), în timp ce alţii preconizează intervenţia ei în ischemiile renale şi în depleţiile sodate (88). Prin micropuncţii s-a constatat că în timpul ischemiei renale concentrația Na^+ în lichidul din partea inițială a tubului distal a crescut de la 55 la 150 mEq/l, concomitent cu creşterea de 3—8 ori a activității reninice în aparatul juxtaglomerular şi cu diminuarea RFG, iar în cazul depleţiilor sodate nu s-a produs creşterea concentrației Na^+ în lichidul din ansa ascendentă şi din tubii distali, probabil din cauza creşterii sensibilității maculei dense la Na^+ tubular.

Deşi rolul maculei dense în controlul descărcărilor de renină este încă insuficient precizat, s-a preconizat existența unui mecanism intrarenal de *feedback* între macula densa, celulele juxtaglomerulare şi glomerul, în sensul că macula densa, percepînd anumite modificări în compoziţia sau fluxul lichidului tubular distal, modifică prin intermediul descărcărilor de renină din celulele juxtaglomerulare rata activării locale de angiotensină II, care, la rîndul ei, producînd constricția ar-

teriolei aferente, modifică presiunea în capilarele glomerulare și rata filtrării, iar scăderea consecutivă a cantității de Na^{+} care ajunge la nivelul maculei dense completează ansa de *feedback* negativ. Această ipoteză se bazează în special pe cercetări efectuate pe modelul nefronului unic, care au arătat că perfuzia retrogradă a maculei dense cu soluții clorurosodice izotone sau hipertone stimulează descărcările de renină din aparatul juxtaglomerular, iar perfuzia unui inhibitor al angiotensinei II blochează apariția efectului glomerular (76). Pe același model experimental s-au demonstrat și corelațiile dintre rata filtrării glomerulare și rata fluxului prin nefronul distal, cele mai importante modificări ale presiunii din capilarele glomerulare fiind constatate atunci cînd rata de perfuzie a ansei Henle a fost cuprinsă între 15—35 ml/min, în timp ce reducerea fluxului în ansă sub acest nivel nu a influențat presiunea intracapilară glomerulară (76). Alți autori nu recunosc existența acestui mecanism de *feedback* între macula densa și glomerul, bazîndu-se pe constatarea că autoreglarea nu se modifică prin întreruperea fluxului de lichid la nivelul maculei dense.

Inervația extrinsecă a rinichiului

Rinichiul primește o foarte bogată inervație vegetativă, pedominant adrenergică, ce intervine în diverse condiții fiziologice și mai ales patologice în controlul desărcărilor de renină. Cercetările electronomicroscopice recente au evidențiat prezența a numeroase fibre simpatice amielinice, avînd vezicule cu miez dens (conținut catecolaminic), asociate arteriolelor glomerulare, iar prin tehnici de histochimie s-a demonstrat prezența de fibre adrenergice în pereții arteriolelor juxtaglomerulare în contact intim cu celulele juxtaglomerulare granulate și cu celulele maculei densa și fibre adrenergice și colinergice în contact cu membrana bazală a tubilor proximali și distali.

Relațiile anatomice strînse între terminațiile vegetative intrarenale și diverse părți componente ale nefronului reprezintă dovada influențelor nervoase directe asupra acestor structuri.

Stimularea electrică a nervilor renali este urmată de descărcări de renină, a căror intensitate este mai puternică atunci cînd se efectuează pe fondul unei hipotensiuni în artera renală. Descărcările de renină au loc și atunci cînd stimularea se face cu o frecvență joasă, care nu influențează rata filtrării glomerulare sau presiunea de perfuzie renală (51) (44) și este prezentă și pe modelul experimental al rinichiului nefiltrant sau al rinichiului perfuzat anterior cu papaverină (45), deci, în absența modificărilor presiunii sanguine sau ale concentrației Na^{+} la nivelul maculei dense. Blocarea nervilor renali prin anestezie locală și ganglioplegicele abolesc descărcările posthemoragice de renină, atunci cînd hemoragia a fost de mică amploare și nu a produs modificări ale fluxului sanguin renal sau ale presiunii de perfuzie renală, în schimb, nu împiedică descărcările de renină în cazul unor hemoragii masive (17); de asemenea denervarea renală diminuă, dar nu abolește, descărcările reninice provocate prin depleție sodată indusă de diuretice mercuriale sau furosemid (103). Aceste rezultate dovedesc că descărcările reninice posthemoragice și prin depleție sodată sînt doar parțial mediate de nervii renali.

Denervarea renală provoacă după 1—3 săptămîni diminuarea cu 40% a granulațiilor din celulele juxtaglomerulare (90) și a conținutului renal de renină (83). În schimb, rinichiul transplantat atît la animal cît și la om nu prezintă modificări ale răspunsului reninic la depleția sodată (11),

iar la cîinii cu constricţie cronică a cavei toracice şi ascită denervarea cronică bilaterală a rinichilor reduce cu 50% nivelul reninei plasmatice, care rămîne totuşi de 8 ori superior celui normal şi de aceea retenţia sodată se menţine (99).

Cercetările de stimulare sau abolire a inervaţiei renale dovedesc că nervii simpatici ai rinichiului deţin un rol important în producerea descărcărilor de renină, dar în acelaşi timp demonstrează că lipsa influenţelor simpatice poate fi rapid compensată şi, de aceea, în anumite cazuri denervările renale cronice nu se însoţesc de alterări ale descărcărilor de renină.

Descărcările de renină sub influenţa stimulării simpaticului se suprapun peste ritmul de bază al ARP, care este independent de postură şi de activitate şi au loc în trecerea la ortostatism, întoarcere laterală a capului, efort, expunere la frig etc. Stimularea vagală determinată prin distensia atriilor, în special a celui drept, diminuă ARP tot pe calea nervilor simpatici ai rinichiului, sugerînd intervenţia posibilă a unor receptori de distensie atriali şi cardiopulmonari în controlul descărcărilor de renină. Vagotomia bilaterală diminuă descărcările de renină şi măreşte osmolalitatea urinii, modificare abolită de hipofizectomia acută şi atribuită descărcărilor de ADH (crescute după vagotomie), care, la rîndul lor, diminuă secreţia de renină (77). În sfîrşit, menţionăm că stimularea unor diverse regiuni ale creierului activează descărcările de renină şi sînt urmate de creşteri ale presiunii arteriale sistemice, iar perfuzia ventriculo-cisternală la cîinele în narcoză cu un LCR avînd conţinut scăzut de Na^+ provoacă descărcări de renină şi diminuă extracţia renală de sodiu (64). Aceste rezultate dovedesc integrarea mecanismului reninic în cadrul reglării homeostaziei tensionale şi a echilibrului hidro-salin (fig. 19).

Cercetări mai recente au adus date importante pentru aprofundarea corelaţiilor dintre sistemul vegetativ simpatic şi descărcările de renină. Astfel, s-a dovedit că perfuziile i.v. sau intrarenale de epinefrină şi norepinefrină produc descărcări de renină, la fel ca şi hipoglicemia insulinică ce provoacă descărcări catecolaminice, iar la pacienţii cu feocromocitom — tumoare care descarcă continuu sau periodic catecolamine în circulaţia sistemică — ARP este crescută. De altfel s-a constatat prin studii *in vitro* că atît epinefrina cît şi norepinefrina stimulează producerea de renină de către celulele renale. Acţiunea stimulantă a norepinefrinei s-ar exercita direct asupra celulelor juxtaglomerulare, deoarece pe modelul experimental al rinichiului nefiltrant—în care este exclusă funcţional macula densa — efectul stimulator al norepinefrinei nu este abolit prin perfuzia prealabilă de papaverină, care blochează receptorul vascular renal şi care aboleşte efectul epinefrinei, dovadă că acţiunea acesteia din urmă este consecinţa constricţiei arteriolelor renale (45). În acelaşi sens pledează şi constatarea că norepinefrina măreşte secreţia de renină a rinichiului izolat şi atunci cînd vasoconstricţia renală este prevenită prin fenoxibenzamină (95).

Dopamina stimulează de asemenea descărcările de renină, existînd în rinichi receptori dopaminergici a căror stimulare determină descărcări reninice, cu toate că substanţa măreşte atît presiunea arterială sistemică cît şi fluxul sanguin renal (39).

Cercetări efectuate pe rinichiul nefiltrant perfuzat anterior cu papaverină, deci cu ambii receptori intrarenali excluşi funcţional (100), au demonstrat că stimularea nervilor renali produce încă descărcări de renină, dovedind că nervii renali simpatici acţionează direct asupra celulelor juxtaglomerulare (45). Existenţa unor receptori adrenergici pentru eliberarea reni-

nei este dovedită prin blocarea acestor descărcări ca răspuns la diverse diuretice (diazoxid, acid etacrinic, teofilină) şi la ortostatism prin propranolol (β-blocant) şi fentolamină (α-blocant) (97). Faptul că atît α- cît şi le potenţează răspunsul, a dus la concluzia că descărcările reninice sub influenţa catecolaminelor eliberate de către terminaţiile adrenergice intrarenale sînt mediate de un receptor β-adrenergic (2), localizat probabil la

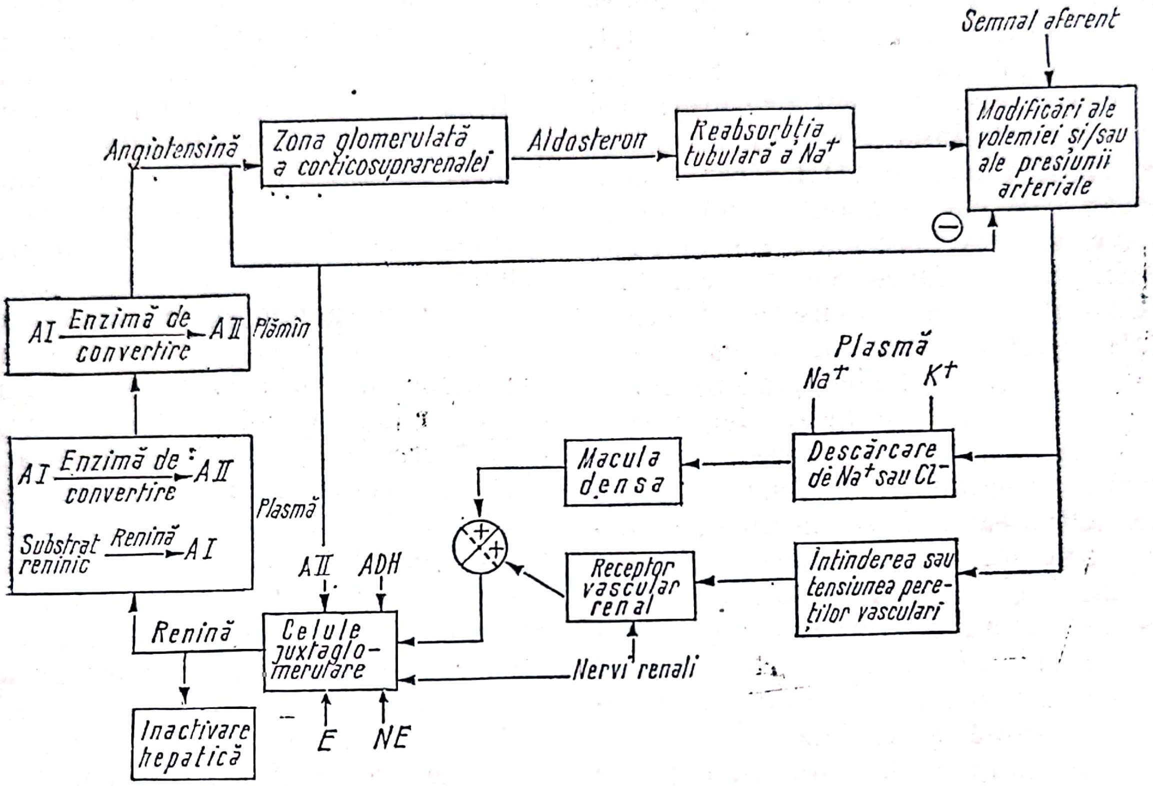


Fig. 19 — Diagrama mecanismului de *feedback* negativ implicat în controlul eliberării reninei.

A_I — angiotensină I; A_{II} — angiotensină II; *AC* — enzimă de convertire; *E* — epinefrină; *NE* — norepinefrină (după Davis şi Freeman, 1976).

β-blocantele împiedică descărcările de renină produse obişnuit sub acţiunea norepinefrinei, a izoproterenolului (activatorul clasic al receptorilor β-adrenergici) şi a cAMP sugerează că mediatorul intracelular al catecolaminelor ar fi cAMP, iar blocanţii adrenergici ar inactiva renina la un nivel superior producerii cAMP, probabil în interiorul celulei şi nu la nivel membranar. De altfel cAMP stimulează sinteza de renină şi *in vitro* (63).

Constatarea că diverşi stimuli care activează descărcările de renină nu mai acţionează după propranolol, în timp ce fenoxibenzamina (blocant ireversibil al receptorilor α-adrenergici) nivelul membranelor celulelor juxtaglomerulare. S-a demonstrat însă că blocarea β-receptorilor adrenergici cu propranolol nu împiedică descărcările de renină după furosemid, sau după constricţia acută a arterei renale şi după constricţia cronică a cavei toracice, ceea ce dovedeşte existenţa şi a altor căi nonadrenergice de eliberare a reninei din celulele juxtaglomerulare.

Anumiţi agenţi umorali

Anumiţi agenţi umorali (peptidele mici, variaţiile concentraţiei unor ioni, anumiţi hormoni, prostaglandinele etc.)

influențează de asemenea descărcările de renină prin mecanisme variate.

Peptidele mici

Peptidele mici (angiotensina II, ADH, bradikinina etc.) exercită influențe diferite asupra descărcărilor de ADH. Astfel angiotensina II, injectată i.v. în doze care nu influențează presiunea arterială, diminuă ARP la om, același efect avînd și ADH, care inhibă descărcările crescute de renină consecutive scăderii presiunii de perfuzie a rinichiului. Deoarece pe rinichiul nefiltrant atît angiotensina II cît și ADH injectate direct în artera renală, în doze mici fiziologice, care nu influențează fluxul sanguin și nici presiunea arterială, diminuă descărcările de renină, se admite că aceste peptide mici acționează direct asupra celulelor juxtaglomerulare, acțiune verificată de altfel și *in vitro* (63). Cercetări recente (28) au demonstrat că și angiotensina III injectată în artera renală produce o scădere importantă a secreției de renină și a fluxului sanguin renal, în timp ce la cîinii în depleție sodată atît angiotensina II cît și angiotensina III au diminuat secreția de renină, dar nu au influențat fluxul sanguin renal, probabil din cauză că sensibilitatea vaselor renale la angiotensine este redusă din cauza blocării receptorilor specifici de către angiotensina endogenă.

Concentrațiile plasmatice ale unor ioni

Concentrațiile plasmatice ale unor ioni (Na^+, K^+, Ca^{2+} etc.) influențează de asemenea descărcările reninice. Corelația inversă dintre concentrația plasmatică a Na^+ și ARP este bine cunoscută, fiind dovedită de numeroase cercetări experimentale și clinice. Această corelație poate fi însă mascată de modificările de volum ale lichidelor din organism, expansiunea volumului lichidelor extracelulare diminuînd ARP și în prezența scăderii natremiei, iar diminuările de volum avînd efecte inverse asupra ARP.

Concentrația plasmatică a K^+ exercită efecte asemănătoare cu Na^+ asupra descărcărilor de renină, hiperkaliemia diminuînd ARP, iar hipokaliemia determinînd creșterea ei. Perfuzia de KCl în artera renală a rinichiului nefiltrant nu a modificat rata descărcărilor de renină, demonstrînd că efectul inhibitor reninic al K^+ nu se datorează acțiunii ionului asupra receptorului vascular sau asupra irigației renale și nici acțiunii directe asupra celulelor juxtaglomerulare, ci probabil se realizează prin intermediul celulelor maculei densa (75). S-a sugerat că K^+ ar inhiba reabsorbția proximală a Na^+ crescînd astfel concentrația de Na^+ la nivelul maculei dense și inhibînd descărcările reninice (92), mecanism contestat de alți autori.

Concentrația plasmatică a Ca^{2+} se află în relații inverse cu rata descărcărilor de renină. Perfuzia intrarenală de $CaCl_2$ diminuă activitatea reninică a sîngelui venos renal, fără a influența presiunea arterială, FSR sau RFG, dar stimulează eliminările urinare de Na^+ și Ca^{2+} (50), în timp ce încărcarea cronică cu calciu, deși mărește excreția urinară de calciu, nu influențează ARP și nici conținutul renal în renină (50). Cercetări foarte recente sugerează că descărcarea de renină este controlată de concentrația Ca^{2+} din celulele secretoare, la rîndul ei, dependentă de gradientul Na^+ de o parte și de cealaltă a membranei celulare, prezența Na^+ extracelular fiind necesară pentru menținerea nivelului scăzut al Ca^{2+} în interiorul celulelor secretoare (7).

Concentrația plasmatică a unor hormoni

Concentrația plasmatică a unor hormoni intervine în controlul descărcărilor de renină. Astfel, estrogenii stimu-

lează sinteza hepatică a angiotensinogenului, acțiune care explică creșterea ARP în timpul sarcinii, iar contraceptivele orale, care măresc constant concentrația plasmatică a angiotensinogenului, provoacă în aproximativ jumătate din cazuri și creșterea ARP. Același efect stimulator îl exercită și progesteronul — dar nu prin creșterea angiotensinogenului —, dovadă fiind creșterea ARP din faza luteală a ciclului și diminuarea ei la femeile cu insuficiență luteinică.

Efectele ACTH și glucocorticoizilor asupra descărcărilor de renină sînt încă insuficient precizate. Se cunoaște că ACTH și situațiile stresante care produc descărcări de corticotropină măresc ARP, probabil, prin acțiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare, iar glucocorticoizii diminuă ușor și inconstant ARP la pacienții cu depleție sodată sau cu aldosteronism primar. Acțiunea aldosteronului asupra descărcărilor de renină nu se exercită direct, ci prin intermediul variațiilor volemiei. În sfîrșit, adrenalectomia diminuă concentrația plasmatică a angiotensinogenului, care este readusă la normal atît de cortizol cît și de deoxicorticosteron.

Corelațiile descărcărilor de renină cu eritropoietina sînt încă insuficient studiate. Astfel, deși frecvent s-a notat coexistența creșterii granulațiilor din celulele juxtaglomerulare cu creșterea concentrației plasmatice a eritropoietinei, mecanismele de eliberare ale reninei și eritropoietinei sînt diferite (34). Mai recent s-a demonstrat că hipoxia mărește sinteza atît a angiotensinogenului cît și a eritropoietinei, creșterea ulterioară a eritropoietinei fiind precedată de creșterea ARP. S-a preconizat chiar că sistemul renină-angiotensină ar controla sinteza de eritropoietină, deoarece s-a arătat că la șobolanii în hipoxie injecția de renină stimulează sinteza eritropoietinei (35).

În tabelul I sînt sintetizați factorii care influențează activitatea reninică a plasmei.

TABELUL I

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ NIVELUL RENINEI
(REPRODUS DUPĂ N. M. KAPLAN, 1977) (49)

I. Scăderea ARP
- *A.* Expandarea volumului lichidian:
  - *1)* încărcare cu sare,
  - *2)* exces de mineralocorticoizi,
  - *3)* insuficiență renală.
- *B.* Diminuarea activității sistemului nervos simpatic:
  - *1)* disfuncția vegetativă (autonomă),
  - *2)* tratament cu blocante adrenergice (rezerpină, metildopa, guanetidină, clonidină etc.),
  - *3)* tratament cu β-blocanți adrenergici (propranclol).
- *C.* Încărcarea potasică.
- *D.* Diminuarea capacității de sinteză reninică (boli renale).

II. Creșterea ARP
- A. Contractarea volumelor lichidiene:
  - 1) deprivarea sau pierderi de sare,
  - 2) diminuarea volumului plasmatic efectiv.
    - — terapie diuretică,
    - — stări edematoase cronice (ciroze, nefroze),
    - — ortostatism.
- *B.* Scăderea perfuziei renale:
  - 1) terapie cu vasodilatatoare periferice (hidralazină, prazozină, diazoxid).
  - 2) ischemie renală (hipertensiune renovasculară);
- *C.* Creșterea activității sistemului nervos vegetativ simpatic (efort, stres, hipertiroidism etc.).
- *D.* Hipokaliemia.
- *E.* Creșterea substratului reninic:
  - 1) graviditate,
  - 2) terapie estrogenică.
- *F.* Secreția autonomă de renină — tumori reninosecretante

III. Variații ale ARP:
- *A.* Fluctuații spontane și ritmul circadian.
- *B.* Ciclul menstrual.

Acțiunile fiziologice ale SRA

Acțiunile fiziologice ale SRA sînt multiple și complexe și au probabil ca efector principal angiotensina II, ceilalți peptizi rezultați prin hidroliza SR fiind unii lipsiți de activitate (angiotensina I), alții încă insuficient studiați (angiotensina III). Numeroase cercetări experimentale și clinice au precizat că angiotensina II acționează asupra diverselor organe și sisteme, în special asupra arterelor periferice contribuind la menținerea presiunii arteriale, asupra corticosuprarenalei stimulînd secreția de aldosteron, asupra centrului setei controlînd aportul de apă, asupra arteriolelor renale și aparatului juxtaglomerular, modulînd hemodinamica renală direct și prin intermediul descărcărilor de renină etc. (28).

Efectele angiotensinei II asupra celulelor țintă se exercită direct și/sau indirect, prin intermediul descărcării unor mediatori neuroumorali. Efectele directe, probabil cele mai importante, sînt rezultatul interacțiunii angiotensinei cu receptorii specifici prezenți pe membranele celulelor țintă. Deși receptorii angiotensinici nu au fost încă izolați, cercetările experimentale efectuate cu diverse țesuturi țintă (mușchi neted, țesut glandular, celule vegetative etc.) sugerează existența mai multor tipuri de receptori, explicînd probabil și efectele diferite ale angiotensinei asupra diverselor structuri. Astfel, pe mușchiul neted angiotensina II determină apariția de potențiale de membrană simultane cu contracția sau o depolarizare gradată, relativ proporțională cu efectul contractil, efect — cel puțin parțial — independent de modificările potențialului membranar și de aceea considerat chiar ca un epifenomen. Efectul contractil asupra musculaturii netede nu are loc în absența Ca^{2+}, angiotensina mărind conținutul celular în Ca^{2+} prin mobilizarea ionului din membranele celulare. Asupra celulelor medulosuprarenaliene *in vitro* angiotensina acționează asupra unor receptori, diferiți de cei colinergici, determinînd depolarizarea membranelor și descărcarea de catecolamine, efect care necesită de asemenea prezența Ca^{2+}, iar asupra celulelor corticosuprarenaliene angiotensina II acționează mărind concentrația intracelulară a cAMP, concomitent cu creșterea sintezei hormonale. În sfîrșit, neurohipofiza eliberează în mod specific ADH sub influența angiotensinei II, efect mediat de asemenea de către cAMP (37).

Acțiunile cele mai importante ale angiotensinei II (și III) se exercită asupra hemodinamicii și asupra secreției corticosuprarenaliene de aldosteron. Angiotensina II determină creșterea presiunii arteriale sistemice, justificînd denumirea de hipertensină, sub care este desemnată de unii autori. Efectul presor este rezultatul acțiunii angiotensinei asupra cordului, dar mai ales asupra arterelor periferice. Cercetările *in vitro* sau pe preparatul cord-pulmon au demonstrat că angiotensina II exercită o slabă acțiune inotrop pozitivă, Na^+ și Ca^{2+}—dependentă, rezultatele pe animalul intact fiind mai puțin clare datorită interferenței cu alte acțiuni cardio-vasculare. Prin intermediul formațiunilor adrenergice intracardiace și al eliberării de catecolamine din terminațiile simpatice miocardice, angiotensina produce efecte cronotrop pozitive și, cu toate acestea, la animalul intact determină obișnuit bradicardie reflexă, ca urmare a hipertensiunii sistemice. Cercetări efectuate la om au demonstrat că angiotensina deprimă debitul cardiac, datorită bradicardiei. Concluzia acestor rezultate este că răspunsul presor al angiotensinei este aproape exclusiv datorat acțiunii vasopresoare, angiotensina fiind cel mai puternic vasoconstrictor natural, la greutate egală fiind de 4—8 ori mai activă decît norepinefrina. Efectul presor al angio-

tensinei se datorează mai ales constricţiei vaselor de rezistenţă precapilare, dar intensitatea constricţiei variază pe diverse teritorii vasculare şi chiar pe diverse segmente ale aceluiaşi vas, datorită probabil, densităţii diferite a receptorilor angiotensinici. Sub efectul angiotensinei unele artere răspund prin constricţie urmată de relaxare, chiar în prezenţa octapeptidului activ (arterele musculaturii scheletice, subcutanate, mezenterice, coronare, cerebrale etc.), altele printr-o constricţie prelungită, care se menţine atît timp cît persistă concentraţia crescută de angiotensină (aorta) şi altele sînt relativ insensibile (arterele renale de rezistenţă) (8). Cercetări recente au precizat că angiotensina III exercită efecte presoare, acţionînd asupra receptorilor angiotensinici arteriolari, dar la doză egală creşterile presiunii arteriale produse de heptapeptid sînt doar de 25—50% comparativ cu cele determinate de angiotensina II (29).

Efectele cardio-vasculare ale angiotensinei, deşi se datorează predominant acţiunii directe asupra receptorilor angiotensinici vasculari, au şi o componentă neurovegetativă, importantă de cunoscut în legătură cu rolul SRA în patogenia hipertensiunilor esenţiale. Astfel, recent s-a demonstrat că efectele hemodinamice ale angiotensinei mediate neurogen se exercită atît central cît şi periferic. Pe modele experimentale, care permit ca angiotensina să ajungă direct în contact cu centrii nervoşi superiori (perfuzia capului izolat, circulaţia încrucişată etc.), s-a arătat că injectarea angiotensinei II în arterele carotide sau vertebrale sau direct intraventricular este urmată de răspunsuri presoare, mai rapide şi mai puternice comparativ cu cele determinate de injectarea i.v. a peptidului activ. Răspunsul presor este abolit de transsecţiune medulară, hipofizectomie, blocaj ganglionar, α-blocante şi reserpină, dovadă că este un răspuns mediat neurogen, rezultat al stimulării de către angiotensină a unor structuri nervoase adrenergice, care, la rîndul lor, ar diminua influenţa inhibitoare vagală exercitată asupra centrilor vasomotori bulbari prin căile baroreceptoare (a se vedea „Mecanismele nervoase de reglare") (fig. 20).

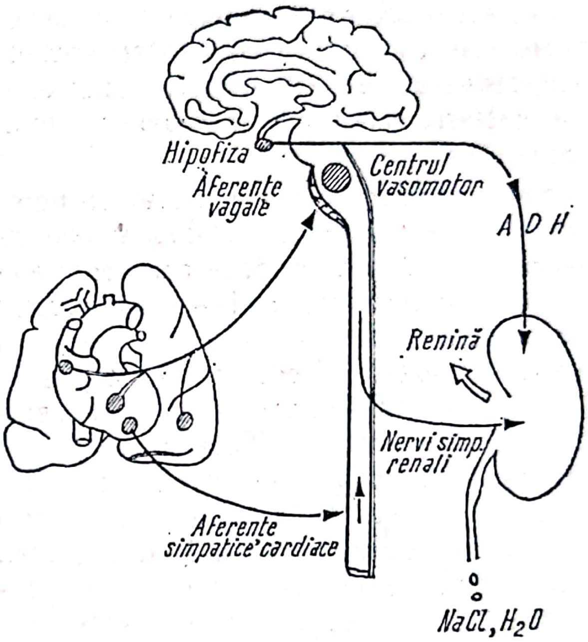


Fig. 20 — Efecte reflexe cardio-pulmonare-renale mediate de receptori cu aferenţe vagale şi simpatice (după Thames, 1976).

Numeroase cercetări au demonstrat că efectele hemodinamice ale angiotensinei se datorează parţial şi unui mecanism nervos periferic, peptidul activ avînd proprietatea de a stimula sinteza şi descărcarea de catecolamine din terminaţiile tisulare adrenergice şi/sau de a bloca recaptarea norepinefrinei de către aceste terminaţii, modulînd astfel funcţia mediatorului simpatic. Corelaţiile dintre angiotensină şi catecolamine trebuie avute în vedere în interpretarea mecanismelor bolii hipertonice.

O atenţie deosebită s-a acordat studiului efectelor renale ale angiotensinei. Prin perfuzii sistemice de angiotensină exogenă s-a constatat că dozele mici reduc RFG, FSR şi excreţia urinară de Na^+ şi apă la cele mai multe

specii animale studiate. Angiotensina III exercită efecte similare cu cele ale angiotensinei II asupra receptorilor angiotensinici intrarenali. Dar, deoarece acţiunea presoare sistemică a angiotensinei III este doar de 25—50% din aceea a angiotensinei II, în timp ce la nivel renal ambele angiotensine au efecte similare, s-a sugerat că receptorul renal ar fi acelaşi pentru ambele angiotensine şi ar fi diferit funcţional de ceilalţi receptori vasculari sistemici (85).

Sensibilitatea vaselor renale la angiotensine este maximă la om, la care injectarea i.v. a unor doze care produc efecte presoare minime (1—5 ng/kg/min) determină efecte antidiuretice şi antinatriuretice direct proporţionale cu logaritmul dozei administrate, ca rezultat al diminuării FSR şi al RFG. Deoarece în timpul perfuziilor de angiotensină FF creşte, cei mai mulţi autori admit că sediul principal al creşterii rezistenţei vasculare renale este predominant postglomerular (arteriolele eferente), iar constatarea că efectele angiotensinei nu sînt modificate de denervarea renală este interpretată ca o dovadă a acţiunii directe asupra musculaturii netede vasculare.

Studiul distribuţiei intrarenale a unor microsfere marcate, înainte şi după perfuzia de angiotensină în artera renală, nu a demonstrat modificări ale fluxului sanguin fracţional zonal, cu toate că fluxul sanguin total a scăzut cu 41% (71); alţi autori însă au constatat că perfuzia cu angiotensină a rinichiului izolat de cîine este urmată de reducerea fluxului sanguin al corticalei interne, dar numai după tratament cu indometacină, sugerînd că angiotensina II accentuează vasoconstricţia juxtamedulară, în acelaşi timp stimulînd şi descărcarea de prostaglandine, care maschează acţiunea presoare (43). După cum s-a menţionat înainte, perfuziile de angiotensină II (şi III) inhibă descărcările de renină, probabil prin acţiune directă asupra celulelor aparatului juxtaglomerular.

Cercetările recente, care au evidenţiat prezenţa enzimei de convertire în endoteliul vaselor renale şi în „marginea în perie" a celulelor tubulare, au dus la concluzia că angiotensina II se poate activa local în sistemul vascular al glomerulului sau în interstiţiul înconjurător, intervenind în reglarea hemodinamicii renale, a funcţiei tubulare de transport şi a echilibrului glomerulo-tubular.

Pentru a preciza efectele intrarenale ale angiotensinei endogene s-a efectuat blocada SRA, fie prin împiedicarea generării de angiotensină II printr-o substanţă izolată din veninul şarpelui Bothrops jararaca (SQ 20881), care inhibă enzima de convertire, fie printr-un analog al angiotensinei — saralazină — [Sar^1.Ala]—angiotensină II, cu care octapeptidul natural intră în competiţie pentru sediile receptoare (52). Studiile efectuate pe modele experimentale caracterizate prin diminuarea FSR şi aexcreţiei Na^+, consecutiv descărcărilor crescute de renină şi aldosteron (depleţie sodată, constricţia venei cave toracice, insuficienţă cardiacă cu debit crescut), au demonstrat că după perfuzia de saralazină în artera renală creşte FSR şi este redusă rezistenţa vasculară renală, concomitent diminuînd tensiunea arterială, dar nu se modifică *clearance*-ul creatininei (FG) şi excreţia de Na^+. Diminuarea FF sugerează că sediul predominant al scăderii rezistenţei vasculare intrarenale se află în sectorul postglomerular. În timpul perfuziei de saralazină ARP a diminuat ca urmare a întreruperii mecanismului de *feedback* negativ cu ansă scurtă. Aceste rezultate dovedesc că angiotensina endogenă deţine un important rol în reglarea funcţiei renale şi a presiunii arteriale medii, atît în stare fiziologică cît şi în stările patologice caracterizate prin descărcări crescute de renină. Studiile efectuate cu

inhibitori ai enzimei de convertire au dus la concluzii similare, perfuzia intrarenală în doze mici, care nu produc hipotensiune sistemică, determinînd creşterea uşoară a RFG şi a excreţiei renale de Na^+, consecutiv diminuării concentraţiei plasmatice a aldosteronului şi a scăderii FF (28).

Cercetări recente prin micropuncţii efectuate pe rinichiul de cîine (70), după perfuzia în artera renală a inhibitorului enzimei de convertire (SQ 20881 nu au confirmat că angiotensina II ar acţiona preferenţial asupra sectorului arteriolelor eferente. Blocarea SRA prin inhibarea enzimei de convertire la şobolani a arătat creşteri semnificative şi aproape similare ale FSR şi ale RFG, deci cu modificări minime ale FF, dar cu creşteri masive ale excreţiei Na^+. Din aceste cercetări reiese că vasodilataţia renală prin SQ 20881 este rezultatul scăderii rezistenţei, atît pe segmentul pre- cît şi pe cel postglomerular. Studiile efectuate pe modelul ratei filtrării glomerulare a nefronului izolat (SNGFR) au arătat că inhibiţia enzimei de convertire nu a abolit capacitatea mecanismului de *feedback* glomerulo-tubular de a răspunde la întreruperea fluxului distal, dar sensibilitatea echilibrului tubulo-glomerular a fost atenuată. Pe acelaşi model experimental s-a demonstrat că inhibiţia enzimei de convertire provoacă oarecare tulburări ale capacităţii tubulare de reabsorbţie, în special în segmentele dintre tubul proximal şi cel distal, sugerînd că angiotensina II în concentraţii fiziologice contribuie la o capacitate crescută de reabsorbţie tubulară a apei şi Na^+.

Angiotensina II (şi III) stimulează sinteza de aldosteron de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalei, acţionînd atît la nivelul etapelor iniţiale ale procesului de sinteză, cît şi asupra etapelor dintre corticosteron şi aldosteron (a se vedea „Aldosteronul"). Cercetări mai recente asupra corelaţiilor dintre angiotensină şi aldosteron au demonstrat că SRA este mecanismul principal care controlează secreţia de aldosteron, realizînd împreună un sistem renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), care deţine un rol important în controlul homeostaziei hidro-saline şi al volemiei. SRAA funcţionează pe baza mecanismului de *feedback*, diminuările volumului lichidelor extracelulare şi hipovolemiile, care produc stimularea receptorului vascular intrarenal, fiind asociate scăderii cantităţii de Na^+ sau creşterii cantităţii de K^+ urinar, care stimulează celulele maculei dense, ambele modificări activînd descărcările de renină şi, consecutiv generării de angiotensină II (şi III), stimulînd secreţie corticosuprarenaliană de aldosteron, care diminuă eliminările urinare de Na^+ şi le amplifică pe cele de K^+, readucînd la normal concentraţiile plasmatice ale Na^+ şi K^+ şi concomitent normalizînd şi volumul lichidelor extracelulare şi volemia. În condiţiile hipovolemiei şi/sau depleţiei de Na^+ este activat şi axul ACTH-Cortizol, iar angiotensina II, mărind secreţia de cortizol şi corticosteron, inhibă adenohipofiza, controlînd nivelul plasmatic al glucocorticoizilor.

Cu toate că SRA preocupă intens pe cercetători, în special în legătură cu rolul său în patogenia hipertensiunilor arteriale, rămîne ca o sarcină de viitor precizarea rolurilor specifice ale angiotensinei II (şi III) asupra rinichiului în condiţii normale şi patologice (70).

Hormonul antidiuretic (ADH)

Denumit încă vasopresină, ADH, a cărui secreţie este strîns corelată cu mecanismul setei, deţine un rol fundamental în reglarea volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului. Hormonul este secretat în special de către nucleii supraoptici şi accesoriu de către cei paraventriculari, invers decît ocitocina, cu care are mari ase-

mănări structurale. Hormonii, legați de proteine vectoare specifice, cu greutate moleculară 9 500—10 500, denumite neurofizine, sînt depozitați, împreună cu ATP, în granulele secretorii (corpii Herring) din neuronii nucleilor menționați. Unii autori susțin că fiecare hormon hipotalamic și neurofizina respectivă ar proveni dintr-un precursor comun, provasopresină și proocitocină, care generează vasopresină și vasopresinneurofizină și, respectiv, ocitocină și ocitocinneurofizină. Granulele neurosecretorii sînt antrenate de curentul axoplasmic de-a lungul axonilor care constituie tractul hipotalamo-hipofizar și care se termină sub forma unor expansiuni bulbare pe membranele bazale ale capilarelor din neurohipofiză. Dovadă că vasopresina și ocitocina sînt sintetizate în neuronii hipotalamici, vehiculate de-a lungul axonilor acestor neuroni și depozitate în neurohipofiză, o constituie faptul că granulele secretorii scad în aceste formațiuni ca urmare a acțiunii stimulilor care provoacă descărcări ale acestor hormoni, iar după secționarea tijei pituitare granulele dispar sub nivelul secțiunii și se acumulează deasupra ei.

Descărcarea ADH din granulele de neurosecreție se face printr-un proces de exocitoză, declanșat de impulsuri generate în pericarionii neuronilor din nucleii supraoptici (și paraventriculari) și este dependentă de Ca^{2+}. Împreună cu ADH se descarcă din celulele neurohipofizei și neurofizina respectivă, care poate fi dozată în sîngele periferic prin metode radioimunologice. Descărcarea de ADH are loc continuu, în condiții fiziologice în cantitate de 150—200 μU/min/m², iar concentrația plasmatică medie a hormonului de 1—2 pg/l asigură o osmolalitate urinară de 500—1 000 mOsm/l.

Descărcările de ADH sînt determinate de stimuli osmotici și nonosmotici, identici cu cei care declanșează senzația de sete. Stimulii fiziologici principali sînt reprezentați de modificările osmolalității plasmei consecutive deplețiilor sau retențiilor de apă și/sau de sare, creșterile sau scăderile osmolalității efective a plasmei mai mari de 1—2 mOsm/Kg determinînd modificări inverse ale secreției de ADH. Pragul osmotic critic al descărcărilor de ADH, care reduce *clearance*-ul apei libere asemănător cu o perfuzie de ADH în ritm de 12 μU/oră, este de 286 mOsm/l, atunci cînd creșterea presiunii osmotice plasmatice se obține prin perfuzia unei soluții de NaCl 5% și de 282 mOsm/l, atunci cînd se datorează sistării ingestiei de apă.

Celulele receptoare stimulate de modificările osmolalității plasmatice — osmoreceptorii — sînt situate în hipotalamusul anterior, probabil la periferia nucleilor care sintetizează ADH, fiind diferite însă de celulele secretoare. Neuronii receptori funcționează ca osmometre fine, ratatinîndu-se cînd crește osmolalitatea plasmei și umflîndu-se prin captare de apă în condiții de hemodiluție, iar starea lor de hidratare controlează, prin mecanisme încă necunoscute, rata descărcărilor neurohipofizare de ADH. Osmoreceptori se găsesc și în teritoriul de distribuție al carotidei interne și mai ales în ramificațiile sistemului port, deoarece în condiții fiziologice absorbția intestinală a apei și electroliților (inclusiv a sucurilor digestive) provoacă variații considerabile ale osmolalității sîngelui portal. Receptorii din vasele porte, stimulați de aceste variații ale osmolalității plasmatice, influențează secreția de ADH încă înainte de a se produce modificări similare ale osmolalității sîngelui din circulația sistemică.

Variațiile volumului lichidelor extracelulare și ale volemiei reprezintă de asemenea stimuli puternici, care controlează descărcările de ADH prin aferențe de la nivelul baroreceptori-

lor. În zonele vasculare cu presiuni scăzute (venele mari, atrii, venele pulmonare etc.), aceşti receptori sînt stimulaţi de variaţii mici ale volemiei, care nu influenţează presiunea arterială sistemică (trecerea din clinostatism în ortostatism), în timp ce receptorii localizaţi în zone cu presiuni ridicate (sinusul carotidian, arcul aortic etc.) şi, probabil, aparatul juxtaglomerular sînt stimulaţi de variaţiile mai importante ale volemiei, care influenţează nivelul presiunii arteriale sistemice. În cazul hemoragiilor care depăşesc 10% din volumul sanguin total răspunsul secretor hipotalamo-neurohipofizar este proporţional cu cantitatea de sînge pierdută, hemoragiile mai mari de 25% din volumul sanguin total determinînd creşteri ale concentraţiilor plasmatice de ADH de 30—50 ori superioare valorilor normale, chiar dacă plasma este hipotonă. Expansiunea volumului lichidelor extracelulare şi hipervolemiile, realizate de exemplu prin perfuzii de soluţii izotonice de NaCl, diminuă secreţia de ADH (deşi nu modifică osmolalitatea plasmatică), ca rezultat al aferenţelor de la baroreceptorii vasculari, reacţie abolită de vagotomie. Receptorii vasculari nu sînt influenţaţi de variaţiile volemiei, ci de starea lor de distensie, cu cît va fi mai mare complianţa (modificări mai mici ale tensiunii parietale pentru o anumită modificare de volum), cu atît va fi mai mică stimularea sau inhibarea receptorului; scăderile aferenţei de la nivelul acestor receptori de distensie vor stimula descărcările de ADH, în timp ce creşterile aferenţei vor avea efecte inverse.

În condiţii fiziologice osmoreceptorii şi receptorii de distensie acţionează împreună pentru menţinerea volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului prin intermediul adaptării continue a descărcărilor de ADH (a se vedea capitolul respectiv). Deoarece variaţiile volemiei care influenţează receptorii vasculari de distensie stimulează concomitent şi aparatul juxtaglomerular care descarcă renină, s-a ajuns la concluzia, verificată experimental, că angiotensina II stimulează nu numai centrii hipotalamici ai setei, dar şi nucleii care sintetizează ADH.

Similar neuronilor din centrul setei, neuronii hipotalamici care secretă ADH sînt influenţaţi şi de scoarţa emisferelor cerebrale, cunoscut fiind că frica, durerea, stările emoţionale etc., produc descărcări de ADH; de asemenea o serie de droguri, printre care: agenţii colinergici, β-blocantele, morfina, nicotina şi dozele mari de barbiturice exercită efect stimulator asupra descărcărilor de ADH, în timp ce anticolinergicele, α-blocantele şi alcoolul au efecte inhibitoare.

Vasopresina, ca şi ocitocina, este un octapeptid (sau un nonapeptid dacă se consideră fiecare jumătate a cistinei ca un aminoacid separat), cu greutate moleculară aproximativ 1 000, constituit dintr-un inel pentapeptidic cu o punte disulfidică şi un lanţ lateral tripeptidic. Diferenţa structurală dintre cei doi hormoni retrohipofizari constă în faptul că ocitocina are în poziţia 8 un aminoacid neutru (leucina), în timp ce vasopresina are un aminoacid acid şi anume arginina la om (argininvasopresină) şi lizina la porc şi hipopotam (lizinvasopresina).

Descărcat în circulaţia sistemică împreună cu neurofizina respectivă, ADH are la om un timp de înjumătăţire de 16—20 minute, o cotă de aproximativ 10% fiind eliminată ca atare prin urină, iar restul fiind inactivat în proporţie egală de către rinichi şi ficat.

Acţiunile fiziologice ale ADH

Acţiunile fiziologice ale ADH se exercită predominant renal şi constau în creşterea permeabilităţii tubilor

contorţi distali şi mai ales a celor colectori, urmată de stimularea reabsorbţiei apei în interstiţiul hiperton al piramidelor medulare, concomitent cu diminuarea volumului şi creşterea osmolalităţii urinare. În condiţii obişnuite ADH este răspunzător pentru reabsorbţia a 10—20% din apa filtrată glomerular, iar cînd se descarcă în cantităţi crescute pentru o cotă şi mai mare. Sub influenţa descărcărilor de ADH se reabsoarbe apă în exces faţă de Na^{+}, ceea ce va avea ca rezultat creşterea volumului plasmatic şi hipotonie, consecutiv încetînd stimularea osmoreceptorilor, iar cînd osmolalitatea plasmatică scade sub 280 mOsm/Kg apă sistează descărcările de ADH.

Modificările volumului şi osmolalităţii plasmatice vor mobiliza mecanismele de reglare care vor determina creşterea diurezei şi a eliminărilor de Na^{+}, consecutiv inhibiţiei secreţiei de aldosteron ajungîndu-se la hiponatremie şi depleţie sodată. Aceste date subliniază rolul important al ADH în controlul concentraţiei Na^{+} în lichidele extracelulare, comparativ cu rolul secundar deţinut de hormon în controlul volumului lichidelor organismului, în aceste condiţii cantitatea de apă crescînd doar cu cîteva procente (36).

Invers, în absenţa ADH tubii contorţi distali şi colectori devin aproape total impermeabili pentru apă şi, ca urmare, urina nu mai poate fi concentrată la nivelul nefronului distal, eliminîndu-se apă liberă (apă în exces faţă de cantitatea necesară ca să facă urina izoosmotică cu plasma), avînd ca rezultat instalarea unei hipovolemii cu hipertonie plasmatică (deshidratare hipertonă).

Mecanismele de acţiune ale ADH sînt încă insuficient lămurite. Cercetări recente efectuate cu ADH tritiat au precizat că hormonul se fixează pe celulele ţintă, interacţionînd cu un receptor specific din membrana plasmatică asociat cu adenilatciclaza. Prin microdisecţii ale nefronilor de iepure s-a stabilit că adenilatciclaza sensibilă la ADH are activitatea cea mai intensă în tubii colectori, dar şi în porţiunile corticală şi medulară externă ale ansei Henle. Sub acţiunea ADH în celulele ţintă tubulare se generează cAMP, care este parţial distrus de fosfodiesteraze, iar restul activează o proteinkinază care catalizează transferul unei grupări fosfat eliberată de ATP proteinelor situate pe faţa luminală a membranei plasmatice a celulelor tubulare (fig. 21). Consecutiv fosforilării acestor proteine structura membranei se modifică, crescînd permeabilitatea pentru apă. Revenirea la normal a permeabilităţii celulelor tubulare pentru apă are loc prin pierderea grupării fosfat de către proteinele membranare, sub acţiunea unei fosfataze. Experimental s-a evidenţiat un paralelism între capacitatea unor omologi ai ADH de a se fixa pe receptorii celulelor ţintă, activitatea adenilatciclazei şi efectul antidiuretic. Nu s-a precizat încă semnificaţia biologică a prezenţei adenilatciclazei sensibilă la

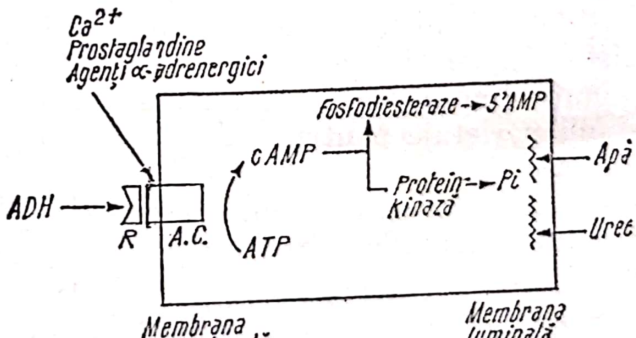


Fig. 21 — Acţiunea celulară renală a hormonului antidiuretic (după Ardaillou, 1979).

ADH în segmentul ascendent gros al ansei Henle, care rămîne impermeabil pentru apă în prezenţa ADH. S-a sugerat că ADH ar exercita aici un alt efect, poate o reabsorbţie crescută de sare (78).

Cercetări experimentale pe vezica de broască, ce seamănă în multe privințe cu tubul contort distal și colector din nefronul mamiferelor, funcționînd ca un organ de reabsorbție a apei și Na^+ sub influența unui hormon antidiuretic (vasotocina), au demonstrat că reabsorbția maximă a Na^+ este prezentă la doze mici de vasopresină (pînă la 2 mU/ml) și nu se însoțește de modificări ale concentrației cAMP, fiind consecința unui efect direct hormonal asupra permeabilității, în timp ce reabsorbția maximă a apei este prezentă numai la doze mari de vasopresină (100 mU/ml) și are loc concomitent cu creșterea cAMP. La doze mici de vasopresină transportul apei poate fi potențat de administrarea de aldosteron, care, prin inhibarea activității fosfodiesterazei tisulare, mărește concentrația cAMP. În condițiile depleției steroidice cAMP mediază efluxul de Ca^{2+} din mitocondrii, prezent la dozele mici de vasopresină, împiedicînd eliberarea Ca^{2+} legat din membrană și inhibînd astfel efectul antidiuretic al hormonului, în timp ce nivelurile crescute ale cAMP inversează efectul inhibitor și astfel are loc o reabsorbție crescută a apei. Deci, cAMP și concentrația intracelulară a Ca^{2+} acționează ca mediatori intercorelați ai acțiunii ADP.

Acțiunea antidiuretică a hormonului retrohipofizar necesită integritatea sistemului de microtubi formați din tubulină și a microfilamentelor constituite din actină. Răspunsul antidiuretic al hormonului poate fi modificat de o serie de factori, prostaglandinele inhibînd adenilatciclaza renală, iar suprarenalectomia diminuîndu-i progresiv activitatea.

Efectul ADH de economisire a apei se exercită nu numai la nivelul rinichiului ci și la nivelul glandelor digestive, sub influența sa fiind inhibate secrețiile, în special cea gastrică și crescînd permeabilitatea mucoasei pentru apă.

Dozele mari de ADH produc contracția fibrelor musculare netede intestinale, biliare, uterine, arteriolare etc. Acțiunea presoare a hormonului, căreia îi datorează denumirea de vasopresină, se datorează contracției musculaturii netede din pereții arteriolelor. Majoritatea autorilor admit că acțiunea presoare este prezentă numai la doze farmacologice greu de atins în condiții fiziologice, dar cercetări recente, în care a fost eliminat rolul compensator al reflexelor nervoase, au demonstrat că 5—10 mm Hg din valoarea presiunii arteriale normale se datorează descărcărilor fiziologice de ADH. Consecutiv hemoragiilor au loc descărcări crescute de ADH, dar probabil că acestea nu dețin vreun rol în menținerea homeostaziei tensionale, deoarece hipotensiunea hemoragică nu este influențată, ca profunzime sau durată, de absența retrohipofizei (30).

Aldosteronul

Principalul hormon care controlează eliminările de Na^+ și K^+ — aldosteronul — este răspunzător pentru cel puțin 95% din activitatea mineralocorticoidă suprarenaliană, restul activității fiind datorat unor precursori ai aldosteronului și anume: corticosteronul și deoxicorticosteronul (DOC) — care secretat în cantități aproape egale cu aldosteronul are o activitate mineralocorticoidă doar de 3% comparativ cu acesta —, precum și cortizolul. Produs exclusiv de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalelor, aldosteronul este un steroid-C_{21}, a cărui sinteză decurge identic cu aceea a celorlalți corticosteroizi de la acetat pînă la corticosteron și apoi, din cauza absenței din celulele zonei glomerulate a unor enzime prezente în celelalte zone (17 α-

hidroxilază, 18-OH DOC), prin înlocuirea unui grup metil angular în poziţie 18 cu un grup aldehidic, din corticosteron rezultă aldosteron. Etapele precoce ale procesului de sinteză, de la colesterol la pregnenolon, precum şi etapele finale, de la corticosteron la aldosteron, au loc în mitocondrii şi sînt limitante, iar etapele intermediare au loc în microsomi. Majoritatea factorilor care stimulează secreţia de aldosteron, şi în primul rînd angiotensina, activează etapele precoce ale procesului de sinteză, în timp ce depleţia de Na^+ şi încărcările cronice cu K^+ stimulează şi etapele finale ale procesului.

Aldosteronul, secretat în cantitate de aproximativ 0,15 mg/24 ore, este prezent în plasmă în concentraţie medie de 0,007 μg/dl, o cotă redusă fiind legată de proteine, probabil de CBG (Corticosteroid Binding Globulin), iar DOC se secretă în cantitate de aproximativ 0,20 mg/24 ore şi se găseşte în plasmă în concentraţie de 0,006 μg/dl. Timpul de înjumătăţire a aldosteronului plasmatic este de aproximativ 20 minute, hormonul fiind transformat în cea mai mare parte în ficat în derivaţi tetrahidroglucuronici şi într-o măsură redusă, atît în ficat cît şi în rinichi, în 18-glucuronid, un compus care probabil că rezultă doar prin metabolizarea aldosteronului şi care prin hidroliză acidă eliberează aldosteron (conjugatul acidolabil). În urină se elimină aproximativ 1% aldosteron liber, 5% ca 18-glucuronid şi pînă la 40% ca tetrahidroglucuronaţi (31).

Secreţia de aldosteron este controlată atît de stimuli specifici, printre care scăderea aportului de Na^+, creşterea aportului de K^+, constricţia venei cave în torace, ortostatism etc., cît şi de stimuli care activează concomitent secreţia de aldosteron şi pe aceea de cortizol, printre care traumatismele, intervenţiile chirurgicale, hemoragiile, anxietatea etc. Efectul acestor diverşi stimuli asupra secreţiei de aldosteron se exercită fie prin intermediul descărcărilor de ACTH adenohipofizar sau a descărcărilor de renină din celulele aparatului juxtaglomerular, fie prin acţiune directă asupra celulelor zonei glomerulate a corticosuprarenalei.

Participarea ACTH la controlul secreţiei de aldosteron a fost mult timp pusă la îndoială, deoarece după hipofizectomie zona glomerulată a corticosuprarenalei nu se modifică, în timp ce celelalte două zone se atrofiază. Cercetări mai recente au precizat că ACTH stimulează secreţia tuturor corticosteroizilor, dar activarea secreţiei de aldosteron necesită concentraţii mai mari de corticotropină comparativ cu acelea care stimulează secreţia de cortizol. Efectul ACTH este trecător şi chiar dacă se menţine o concentraţie crescută de ACTH, după 1—2 zile secreţia de aldosteron începe să scadă, în schimb, se menţine crescută secreţia de DOC. Depleţia de Na^+ stimulează efectul ACTH şi de aceea acţiunea aldosteronosecretoare a corticotrofinei este mai intensă în anumite condiţii patologice (insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică etc.). Hipofizectomia nu modifică secreţia bazală de aldosteron şi nici descărcările aldosteronice după restricţii de sare, dar aboleşte descărcările postagresive, în special după intervenţii chirurgicale; la pacienţii cu hipopituitarism care durează de cîţiva ani descărcările aldosteronice la depleţii sodate sînt însă minime ca urmare a atrofiei zonei glomerulate. Datele existente duc la concluzia că mecanismul corticotrofinic nu pare a deţine un rol important în reglarea secreţiei de aldosteron, dar ACTH este necesar pentru menţinerea troficităţii normale a celulelor zonei glomerulate, pentru ca aceasta să poată răspunde adecvat la stimulii fiziologici.

Sistemul nervos central nu intervine direct în reglarea secreţiei de

aldosteron, ci numai indirect prin modificări ale secreţiei adenohipofizare de ACTH şi prin modularea secreţiei de renină sub influenţa impulsurilor venite prin nervii simpatici ai rinichiului. Ipoteza intervenţiei unui factor stimulator al secreţiei de aldosteron — adrenoglomerulotropina — secretat de glanda pineală şi structurile nervoase adiacente nu a fost confirmată de cercetări recente.

Sistemul renină-angiotensină este considerat de cei mai mulţi autori drept cel mai important reglator al secreţiei de aldosteron. Declanşat prin modificări ale irigaţiei renale sau ale cantităţii de Na^+ (şi Cl^-) care ajunge la nivelul maculei dense, prin stimulare simpatică sau descărcare de catecolamine şi prin acţiunea unor variate substanţe prezente în sînge, sistemul renină-angiotensină are ca efector angiotensina II (şi mai ales angiotensina III), care acţionează direct asupra celulelor zonei glomerulate stimulînd etapele precoce de sinteză a aldosteronului, anterioare sintezei de DOC (a se vedea „Sistemul renină-angiotensină"). Cercetări efectuate pe animale şi pe om au demonstrat că atît renina cît şi angiotensina măresc secreţia de aldosteron şi determină hipertrofia zonei glomerulate a corticosuprarenalei, iar nefrectomia diminuă secreţia bazală de aldosteron şi blochează descărcările aldosteronice produse de hemoragii, plasmoragii, sechestrări intravasculare de sînge, pierderi de lichide electrolitice, restricţii alimentare de sare, diminuarea volumului sanguin venos (ciroză hepatică, insuficienţă cardiacă congestivă etc.); de asemenea s-a constatat că la bolnavii cu hiperaldosteronism prin depleţie sodată, ciroză hepatică cu ascită, nefroză etc. concentraţia plasmatică a reninei este crescută, ca rezultat al diminuării volumului lichidelor extracelulare şi a volemiei şi/sau consecutiv diminuării cantităţii de Na^+ (şi Cl^-) care ajunge la nivelul maculei dense.

Scăderea concentraţiei Na^+ şi creşterea concentraţiei K^+ în sîngele care irigă corticosuprarenalele stimulează descărcările aldosteronice prin acţiune directă asupra celulelor zonei glomerulate, activînd de asemenea etapele anterioare sintezei de DOC. Rolul principal este deţinut de modificările potasemiei, creşterea acesteia doar cu un mEq/l triplînd secreţia de aldosteron, care se menţine crescută atît timp cît există hiperpotasemie. Prin efectul aldosteronosecretor al hiperpotasemiei se realizează un mecanism extrem de eficient pentru reglarea concentraţiei K^+ în lichidele extracelulare, aldosteronul controlînd eliminările urinare ale ionului. Rolul variaţiilor concentraţiei plasmatice a Na^+ în controlul secreţiei de aldosteron pare a fi mai puţin important, fiind necesare scăderi de cel puţin 20 mEq/l ale concentraţiei Na^+ plasmatic pentru a fi stimulată activitatea aldosteronosecretorie. Aceste constatări, precum şi faptul că administrarea de ADH şi apă la pacienţii cu depleţie sodată diminuă secreţia de aldosteron, cu toate că sodemia este scăzută, duc la concluzia că în condiţii obişnuite secreţia de aldosteron este controlată, mai probabil datorită modificărilor volumului lichidelor extracelulare şi ale volemiei, decît de modificările concentraţiei Na^+ în aceste lichide.

Acţiunile fiziologice ale aldosteronului

Acţiunile fiziologice ale aldosteronului se exercită predominant renal, la nivelul tubilor contorţi distali şi colectori şi constau în activarea reabsorbţiei Na^+ şi a eliminării K^+ şi a altor ioni, prin schimburi ionice între Na^+ K^+ şi H^+. Activarea excreţiei K^+ este dependentă în mare măsură de prezenţa Na^+, relaţiile nefiind însă stoichiometrice. Se pare că sub in-

fluența aldosteronului crește reabsorbția tubulară a Na^+ și, consecutiv acesteia, gradientul electric, ceea ce are ca urmare stimularea excreției K^+ și, în cazul unor hiperaldosteronisme prelungite, instalarea unei depleții potasice. Aldosteronul stimulează de asemenea eliminările urinare de Mg^{2+}, Ca^{2+}, NH_4^+ și H^+, acidificînd urina și concomitent producînd alcaloză metabolică.

Mecanismul intim de acțiune al aldosteronului la nivel tubular este încă insuficient precizat. Cercetări experimentale efectuate pe vezica de broască, organ care exercită funcții asemănătoare cu cele ale tubilor contorți distali și colectori, sugerează că aldosteronul se leagă de un receptor citoplasmatic și formează un complex, care migrează în nucleu, unde stimulează sinteza de mARN dependent de ARN, iar acest ARN mesager, la rîndul său, stimulează sinteza proteică în ribozomi. Se admite că transportul activ al Na^+, dar nu și cel al K^+, implică participarea uneia sau a mai multor proteine sintetizate în celula tubulară sub efect aldosteronic, ceea ce explică latența de 10—30 minute între injectarea hormonului în artera renală și începutul activării reabsorbției tubulare a Na^+. Nu se cunoaște încă mecanismul prin care proteina sau proteinele sintetizate în celulele tubulare sub acțiunea aldosteronului facilitează reabsorbția Na^+. Unii autori susțin că ar fi o enzimă (permează), care mărește pasiv permeabilitatea celulelor pentru Na^+ din lichidul tubular, alții că ar fi o proteină care activează oxidarea substanțelor energogenetice stimulînd sinteza de ATP, a cărui degradare furnizează energia necesară transportului activ al Na^+ și, în sfîrșit, alții că proteina acționează direct intensificînd activitatea „pompei" de Na^+.

Aldosteronul nu mărește natremia, pe de o parte, deoarece o anumită cotă a Na^+ reținut intră în celule, unde înlocuiește K^+ pierdut și, pe de altă parte, pentru că odată cu Na^+ se reține și apă, crescînd volumul lichidelor extracelulare și volemia.

După cîteva zile de administrare rinichiul „scapă" de sub efectul antinatriuretic al aldosteronului și încep să se elimine prin urină cantități crescute de Na^+. Efectul kaliuretic persistă, avînd ca rezultat instalarea unei depleții de K^+ și a nefropatiei kaliopenice, caracterizată prin deficite în concentrarea și acidificarea urinii. Fenomenul de „scăpare" de sub efectul aldosteronului, cu excreție urinară crescută de Na^+, explică lipsa edemelor în afecțiunile însoțite de hiperaldosteronism.

Acțiunea aldosteronului de a stimula retenția de Na^+ și eliminarea de K^+ nu se exercită numai la nivel renal, ci și la nivelul glandelor salivare, gastrointestinale și sudoripare. Deși se presupune că mecanismele intime sînt similare în aceste celule cu cele de la nivel tubular renal, latența lor este mai mare și lipsește fenomenul de „scăpare" după administrări prelungite.

Mineralocorticoizii nu influențează direct tensiunea arterială sistemică, dar după administrări prelungite provoacă hipertensiune arterială. Acest efect este consecința alterării metabolismului Na^+ și al creșterii volumului lichidelor extracelulare și nu apare dacă se restrînge aportul de Na^+; s-a susținut că aldosteronul și DOC ar avea și un efect direct asupra vaselor, potențînd efectul vasoconstrictor al reninei și contribuind astfel la creșterea tensiunii arteriale. Deși mecanismul hipertensiunii produse de mineralocorticoizi nu este încă lămurit, probabil că include și renina, deoarece administrările prelungite de aldosteron diminuă descărcările de renină. Unii autori au atribuit hipertensiunea creșterii rezistenței vasculare datorată strîmtorării lumenului

arteriolar, consecutiv retenției de apă și Na^+, alți autori au incriminat o alterare a metabolismului norepinefrinei sub influența mineralocorticoizilor și a Na^+, iar alții au susținut că hipertensiunea ar fi consecința creșterii volumului lichidelor extracelulare și a volemiei, cu creștere consecutivă a debitului cardiac, însoțită ca mecanism compensator de creșterea rezistenței vasculare.

Parathormonul (PTH)

Secretat de către celulele principale paratiroidiene, parathormonul este un peptid liniar cu greutate moleculară 9 500, constituit la bou și porc din 84 aminoacizi a căror secvență este cunoscută. PTH uman conține de asemenea 84 aminoacizi, a căror secvență nu este încă determinată în întregime, dar probabil că este foarte asemănătoare cu aceea a hormonului de bou. Acțiunile hormonale specifice depind de secvența ultimilor 27 aminoacizi de la capătul N-terminal.

Hormonul este sintetizat în polisomii celulelor principale paratiroidiene sub forma unui precursor (pro-PTH), care conține în plus 6 aminoacizi la capătul N-terminal și apoi este clivat în aparatul Golgi, rezultînd hormonul activ care este eliberat în circulație. În sînge PTH este rapid metabolizat (timp de înjumătățire de 18 minute la vacă), suferind o nouă clivare, din care rezultă un produs inactiv cu greutate moleculară 7 500, decelabil în sînge prin metodele de dozare radioimunologice.

Sinteza și descărcarea de PTH sînt reglate direct, printr-un mecanism de *feedback*, de către concentrația plasmatică a Ca^{2+}, creșterile nivelului Ca^{2+} inhibînd descărcările hormonale, iar scăderile Ca^{2+} stimulînd secreția hormonului. Variațiile mari ale magneziemiei exercită efecte directe asemănătoare asupra descărcărilor de PTH, iar variațiile fosfatemiei, deși nu exercită efecte directe asupra descărcărilor de PTH, pot modifica descărcările hormonale indirect, prin influențarea calcemiei.

Acțiunile fiziologice ale PTH

Acțiunile fiziologice ale PTH se exercită asupra principalelor organe care intervin în reglarea metabolismului fosfo-calcic: sistemul osos, rinichii și intestinul. La nivelul oaselor PTH, a cărui secreție este stimulată mai ales de către hipocalcemie, mobilizează sărurile fosfo-calcice prin activarea osteocitelor, corectînd hipocalcemiile, iar în cazul hipersecrețiilor cronice de PTH, ca urmare a creșterii numărului și activității osteoclaștilor, au loc remodelări osoase, țesutul osos fiind înlocuind cu țesut fibros și apărînd în oase chiste multiple — osteita fibrochistică. Mobilizarea sărurilor minerale de oase este urmată de hipercalcemie, dar nu și de hiperfosfatemie, din cauza acțiunii fosfaturice a hormonului.

Parathormonul influențează eliminările urinare ionice, principala sa acțiune fiind creșterea *clearance*-ului fosfaților, prin diminuarea reabsorbției lor în segmentele tubulare distale și poate și prin stimularea secreției. PTH stimulează și reabsorbția tubulară a Ca^{2+}, efect puțin important pentru menținerea calcemiei, deoarece în condiții fiziologice calciul filtrat se reabsoarbe în proporție de 99%. În hiperparatiroidism excreția calciului urinar este crescută și chiar se produc calculi conținînd calciu, din cauză că nivelul calciului filtrat depășește cu mult capacitatea de reabsorbție tubulară. PTH mărește și excreția urinară de K^+ și mai ales de Na^+, aceste efecte fiind însă mascate prin modificarea secreției tubulare a acestor ioni.

Acțiunile PTH asupra oaselor și rinichiului se exercită prin activarea

adenilatciclazei sensibilă la PTH, urmată de creşterea generării de cAMP. S-au adus unele dovezi că în oase sub influenţa cAMP creşte intrarea calciului în celulele osoase din matricea osului, avînd ca rezultat activarea sintezei de enzime care distrug osul, consecutiv formării de mARN. La nivelul rinichiului PTH acţionează atît glomerular cît şi tubular. Cercetările recente au precizat că PTH, după fixarea pe anumiţi receptori specifici glomerulari şi activarea adenilatciclazei sensibilă la PTH, diminuă net, prin intermediul cAMP (ca şi ADH), coeficientul de permeabilitate pentru apă al capilarelor glomerulare. S-au evidenţiat de asemenea receptori specifici pentru PTH la nivelul membranelor plasmatice tubulare din rinichiul de bou, găină şi şobolan, care secundar interacţiunii cu hormonul paratiroidian activează adenilatciclaza. Receptorii specifici pentru PTH au fost localizaţi în tubul proximal şi *pars recta*, dar şi în porţiunea corticală a segmentului ascendent al ansei Henle şi în partea iniţială a tubului colector. Activarea adenilatciclazei este facilitată în prezenta GTP (guanozintrifosfat), care reprezintă şi pentru PTH, ca şi pentru ceilalţi hormoni polipeptidici, un factor esenţial în activarea adenilatciclazei. cAMP rezultat al activării se elimină, în parte, prin urină, în parte, este distrus de fosfodiesterazele prezente în celulele tubulare şi, în parte, se fixează pe o proteinkinază din membrana apicală a celulelor tubulare, inducînd fosforilarea unei proteine membranare de care este condiţionată resorbţia fosfaţilor (fig. 22).

PTH stimulează de asemenea rezorbţia intestinală a calciului, efectul apărînd doar după 4—6 ore de la administrarea hormonului şi prelungindu-se cîteva ore după ce hormonul a dispărut din plasmă şi calcemia a revenit la normal, dovadă că efectul nu este direct. Se cunoştea de mult că stimularea resorbţiei intestinale a calciului sub influenţa PTH este condiţionată de prezenţa vitaminei D, dar numai ca rezultat al cercetărilor recente asupra metabolismului vitaminei D în organism s-a

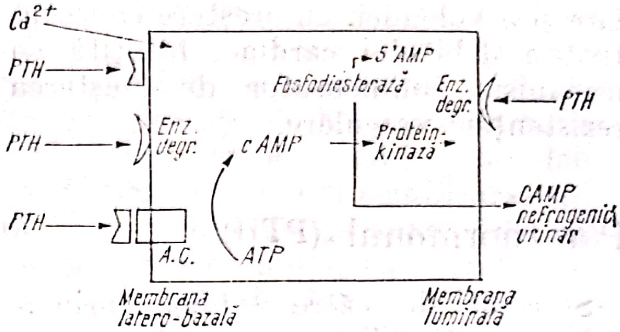


Fig. 22 — Acţiunea celulară renală a hormonului paratiroidian (după Ardaillou, 1979).

putut înţelege rolul deţinut de rinichi în cadrul acestor corelaţii. Vitamina D_3, rezorbită din intestin pe cale limfatică, este captată de ficat, hidroxilată la nivelul C_{25} şi eliberată în circulaţie ca 25-hidroxicalciferol ($25—OHD_3$). Acest compus intermediar, activ mai ales asupra absorbţiei intestinale a calciului, este hidroxilat încă odată la nivel renal, sub acţiunea unei enzime mitocondriale — 25 hidroxicolecalciferol 1 α-hidroxilază (1 α-OH-ază), — rezultînd compusul 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-$(OH_2)D_3$), forma cea mai activă a vitaminei atît asupra absorbţiei intestinale a calciului, cît şi asupra mobilizării sale din oase. O altă enzimă renală poate hidroxila 25-OHD_3 în 24,25-$(OH_2)D_3$, produs natural cu activitate biologică redusă. Controlul sintezei de 1,25-$(OH)_2D_3$, care din acest punct de vedere se comportă ca un hormon, se realizează prin acţiune asupra 1α-OH-azei renale a PTH, calcemiei şi fosfatemiei, a 1,25-$(OH)_2D_3$ şi, probabil, a prolactinei. De Luca (21) a constat că hidroxilarea renală a compusului 25-OHD_3 este stimulată de regimurile sărace în calciu, prin activarea 1α-OH-azei. Efectul este

imediat de PTH, deoarece nu mai apare la animalele paratiroidectomizate, iar injectarea de PTH stimulează generarea de 1,25-$(OH_2)D_3$. Enzima hidroxilantă renală este activată și de deficitul de fosfați, care acționează independent de PTH, modificînd concentrația intracelulară a fosfaților. Administrarea de vitamină D_3, 1-OHD_3 și 1,25-$(OH)_2D_3$ inhibă 1 α-hidroxilaza renală și stimulează 24-hidroxilaza. S-a sugerat de asemenea că nevoile crescute de calciu din timpul sarcinii și alăptării ar fi asigurate, cel puțin parțial, și prin acțiunea prolactinei asupra 1α-hidroxilazei renale (80). Deoarece PTH stimulează puternic secreția de prolactină s-a pus problema dacă efectul PTH nu s-ar realiza, cel puțin parțial, și prin acest mecanism (41). Stimulii principali care activează hidroxilaza renală sînt, deci, hipofosfatemia și hipocalcemia, primul acționînd direct asupra celulelor tubulare renale, iar cel de al doilea prin intermediul descărcării de PTH, care, la rîndul său, stimulează hidroxilarea compusului 25-OHD_3, fie direct, fie prin activarea descărcărilor de prolactină. În sfîrșit, chiar produsul dihidroxilat (1,25-$(OH)_2D_3$) intervine în reglarea sintezei sale printr-un mecanism de *feedback*, fie direct asupra celulelor renale, fie prin reglarea descărcărilor de PTH (3).

Sistemul kallikrein-bradikinină

Sistemul kallikrein-bradikinină, care seamănă în multe privințe cu sistemul renină-angiotensină, constă dintr-un substrat α_2-globulinic plasmatic (kininogenul), care, sub acțiunea unei peptidaze (kallikreina), prezentă în plasmă, granulocite și diverse organe (glande salivare, lacrimale, sudoripare, pancreas, intestin, rinichi etc.), eliberează un peptid numit kinină, care este rapid distrus de către peptidazele (kininaze) din plasmă și țesuturi. Sub denumirea de kinine sînt desemnați 3 peptizi biologic activi și anume: metionillizilbradikinina (11 aminoacizi), lizilbradikinina (9 aminoacizi) și bradikinina (8 aminoacizi).

Sistemul kininelor este considerat ca un sistem hormonal local care, la nivel renal, ar interveni în reglarea FSR — kininele fiind puternic vasodilatatoare —, precum și în homeostazia sării și a apei. În unele țesuturi, probabil și în rinichi, acțiunile bradikininei ar fi corelate cu sinteza prostaglandinelor (a se vedea „Prostaglandinele"). Nu s-a precizat încă dacă kininele renale sînt descărcate în circulația periferică și exercită efecte sistemice, dar probabil că nu ating în sînge concentrații active, deoarece sînt rapid metabolizate în plămîni. Corticala renală secretă kallikreină, pe care o excretă în mari cantități în urină, împreună cu cel puțin două kinine, dintre care mai bine studiată este kallidina, un decapeptid cu acțiune natriuretică, avînd probabil rol în homeostazia hidro-salină, deoarece este prezent și în alte organe care secretă activ electroliți (glande salivare și sudoripare, pancreas). S-a constatat că reducerea aportului de Na^+ mărește progresiv excreția urinară de kallikreină, iar aportul sodat crescut scade progresiv eliminările urinare de kallikreină (57). Spironolactona — inhibitor aldosteronic — diminuă eliminările crescute de kallikreină consecutive aportului redus de Na^+, iar administrarea de aldosteron mărește excreția de kallikreină în condițiile unui aport sodat normal, rezultate care duc la concluzia că excreția kallikreinei depinde de nivelul aldosteronului. Alți autori însă au corelat excreția urinară de kallikreină cu excreția urinară a Na^+. Cercetările efectuate la pacienți cu hipertensiune esențială au arătat că, deși excreția de aldosteron era similară cu cea de la normali, excreția kal-

likreinei era corelată cu modificările aportului de Na^+, în timp ce la pacienţii cu hiperaldosteronism primar excreţia de kallikreină era foarte crescută şi neinfluenţată de aportul sodat, dar diminuată de spironolactone (58). S-a sugerat că rezistenţa vasculară renală crescută, prezentă la pacienţii cu hipertensiune esenţială, ar fi consecinţa unei excreţii subnormale de kallikreină.

Nu sînt încă suficient lămurite corelaţiile dintre sistemul kininelor şi descărcările de renină, dar s-a constatat că la pacienţii cu depleţie sodată perfuziile saline scad atît concentraţiile plasmatice ale bradikininei cît şi ale angiotensinei II, iar ortostatismul le măreşte pe amîndouă (102). logice foarte variate în reglarea a numeroase funcţii celulare. În ţesuturi PG sînt sintetizate din acizii graşi polinesaturaţi esenţiali, PGE_1 şi $PGF_{1\alpha}$ din acidul homo-γ-linolenic, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ din acidul arahidonic şi $PGE_{3\alpha}$ şi $PGF_{3\alpha}$ din acidul eicosapentaenoic (fig. 23). Mecanismul biosintezei PG, probabil comun în toate ţesuturile cel puţin pentru PGE şi PGF, constă în activarea unei fosfolipaze A, care hidrolizează acidul arahidonic dintr-un fosfolipid şi apoi, sub acţiunea unei prostaglandinsintetaze, prezentă în numeroase ţesuturi, din acidul arahidonic se formează PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ sau un amestec al acestor două PG, în funcţie de condiţii. În ţesuturi PG nu există în stare liberă în cantităţi dozabile, ele fiind sinte-

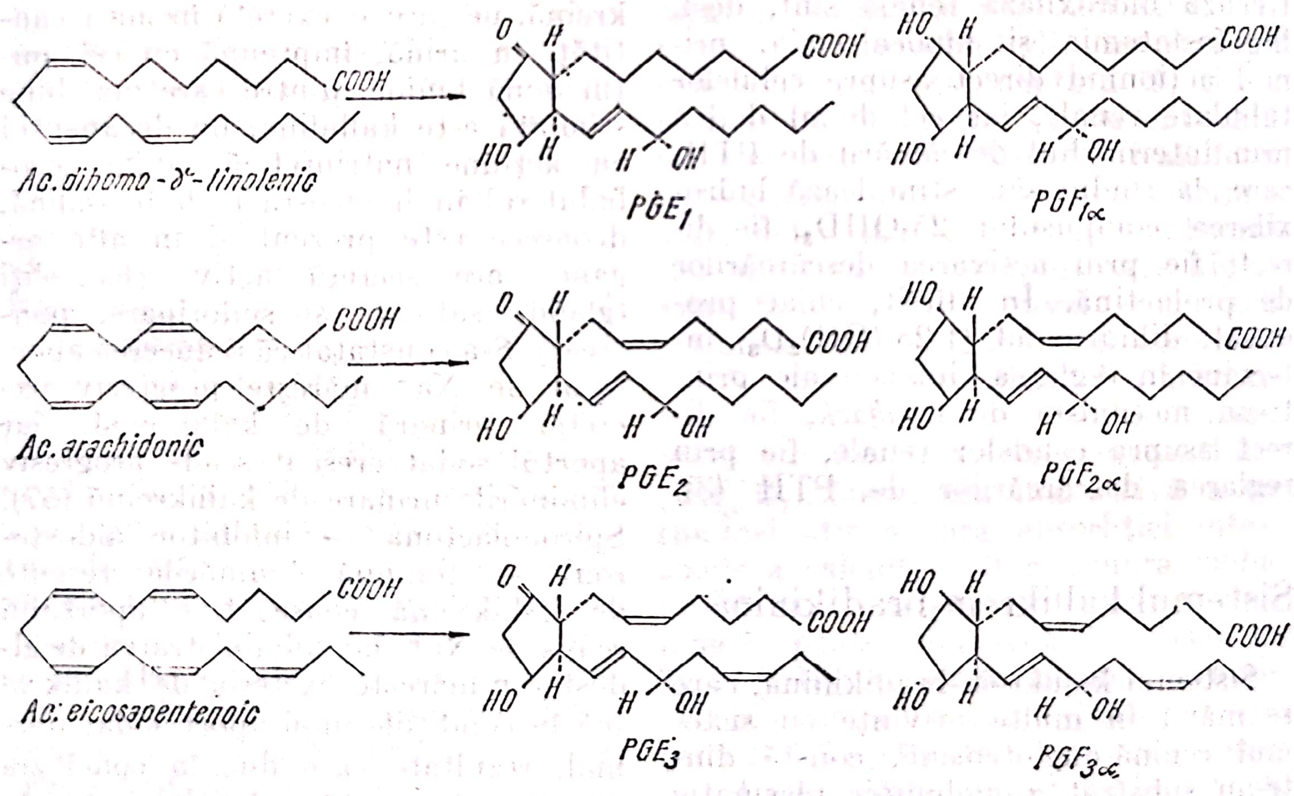


Fig. 23 — Biosinteza prostaglandinelor.

Prostaglandinele

Prostaglandinele (PG) sînt acizi graşi nesaturaţi cu 20 C şi un inel ciclopentan, prezente în cele mai multe ţesuturi, unde exercită acţiuni bio- tizate doar ca răspuns la stimuli şi apoi metabolizate rapid prin 3 stadii esenţiale şi anume: dehidrogenarea în C_{15}, cu reducerea consecutivă a dublei legături Δ 13 sub acţiunea 15-hidroxidehidrogenazei, prezentă în

special în plămînii şi rinichii mamiferelor, rezultînd un compus inert metabolic (15-cetoprostaglandina). Această etapă este urmată imediat de reducerea dublei legături Δ 13, prin β-sau Ω-oxidare, rezultînd metaboliţi Ω-1 şi Ω-2-hidroxi şi acizi dicarboxilici (fig. 24). Metabolizarea extrem de rapidă a PG dovedeşte că aceste substanţe extrem de active pot acţiona doar la nivelul celulelor care le-au produs sau în vecinătatea acestora.

Din medulara rinichiului de iepure au fost izolate trei prostaglandine şi anume PGA_2 (medulina), PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ (54), cea mai importantă cantitativ şi prin proprietăţile sale biologice fiind PGE_2. Prostaglandinsintetaza a fost decelată în fracţiunea microsomială a medularei renale, zonă care de altfel sintetizează cantităţi excesiv de mari de PG comparativ cu zona corticală, PG sintetizate fiind descărcate din reticulul endoplasmic în citoplasmă sau în lichidele extracelulare ale medularei interne. Prin metode histochimice s-a dovedit că sediul probabil al sintezei PG sînt tubii colectori. Enzima principală care metabolizează PG (15-OH-dehidrogenaza) are activitate maximă în zona corticală şi mult mai slabă în zona medulară, disocierea între sediul producerii maxime şi cel al metabolizării maxime avînd implicaţii funcţionale încă necunoscute (66).

PG exercită influenţe variate asupra rinichiului. În privinţa corelaţiilor dintre PG şi descărcările de renină nu s-a putut evidenţia încă un raport între perfuzia i.v. de PGE_1 şi PGE_2 la cîini sau perfuzia de PGA la om şi ARP, decît la doze foarte mari, care produc depleţie sodată şi hipovolemie (93). Mai recent s-a dovedit însă că alte prostaglandine (PGI_2 şi mai puţin PGD_2) stimulează secreţia de renină prin mecanisme netubulare. Injectarea la artera renală a PGA, şi mai ales a PGE, produce creşterea FSR şi natriureză, fără a modifica semnificativ RFG, rezultate care au sugerat ipoteza că PG renale ar acţiona ca hormoni natriuretici. Ipoteza este contrazisă de experienţele

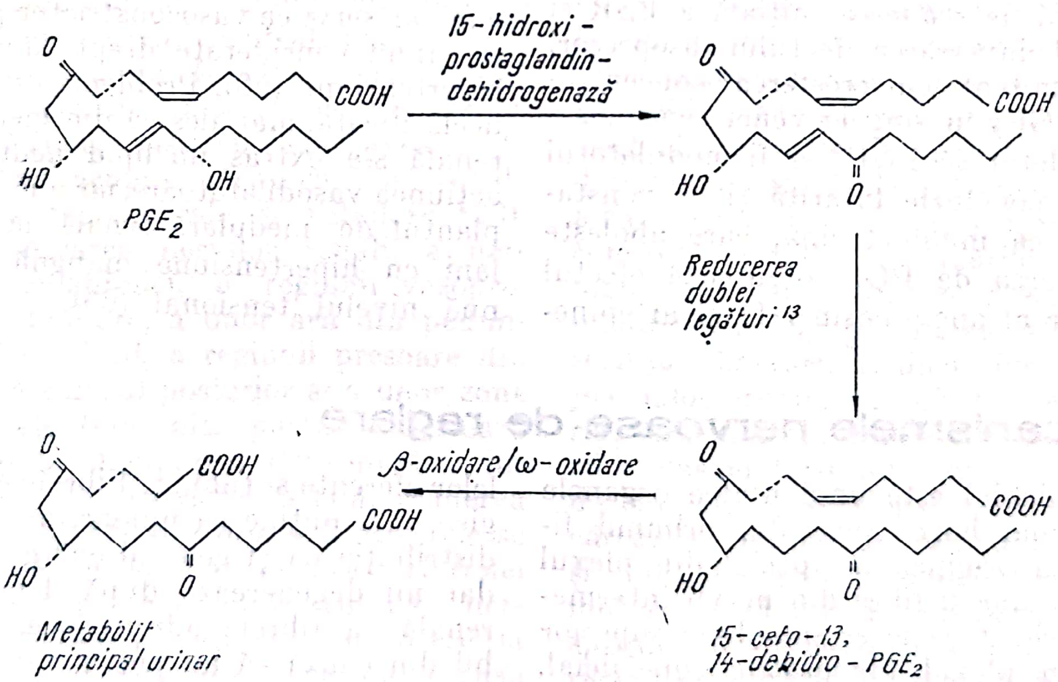


Fig. 24 — Dezintegrarea la om a PGE_2.

care au arătat că PGE este crescută numai în rinichii şobolanilor cu dietă hiposodată şi este scăzută la animalele cu dietă hipersodată (91). Pe vezica de broască PGE inhibă acţiunea ADH, iar indometacina — inhibitor al sintezei PG — potenţează acţiunea ADH, rezultate care duc la concluzia că PGE ar fi un modulator intrarenal al acţiunii ADH. Dar în cursul unei diureze aproape maxime — situaţie în care secreţia de ADH este sistată — injectarea în artera renală de PGE_1 măreşte diureza fracţională şi *clearance*-urile fracţionale ale Na^+ şi apei libere, ceea ce sugerează inhibiţia reabsorbţiei Na^+ şi apei la nivelul nefronului proximal. Probabil că limitarea reabsorbţiei de Na^+ şi apă este consecinţa creşterii presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare, consecutiv creşterii masive a FSR sub influenţa PG. Deoarece perfuzia în artera renală de angiotensină II sau de epinefrină este urmată de scăderea iniţială a FSR şi apoi de inversarea efectului vasopresor, concomitent cu creşterea concentraţiei PGE_2 în sîngele venei renale, s-a considerat că PGE_2 ar fi modulatorul FSR, concluzie întărită şi de constatarea că indometacina, care aboleşte eliberarea de PG, potenţează efectul presor al angiotensinei II şi al epinefrinei (1). Pe rinichiul izolat de cîine s-a arătat că după administrare de indometacină fluxul sanguin şi distribuţia fracţională a sîngelui sînt diminuate constant la nivelul corticalei interne, concomitent cu creşterea distribuţiei fracţionale a medularei externe, dovadă că PGE_2 acţionează în special asupra vascularizaţiei medularei renale (60). S-a susţinut că bradikinina ar produce vasodilataţie renală, cel puţin parţial, prin eliberare de PGE_2, deoarece indometacina diminuă creşterea FSR produsă de injectarea în artera renală de bradikinină, concomitent scăzînd şi eliberarea de PGE_2. Funcţia $PGF_{2\alpha}$ nu este încă cunoscută.

Rolul PG renale în patologia hipertensiunilor este corelat recent de funcţia depresoare a rinichiului, deficienţa PGE_2, care ar acţiona în special asupra FSR şi a excreţiei de Na^+, sau a PGA, care nefiind epurată de plămîni ar servi ca vasoconstrictor periferic, fiind considerate drept cauze ale hipertensiunii (60). Problema este încă neclarificată, mai ales că din medulara renală s-a extras un lipid neutru cu acţiunea vasodilatatoare, iar autotransplantul de medulară renală la şobolani cu hipertensiune malignă diminuă nivelul tensional (65).

Mecanismele nervoase de reglare

Rinichiul este unul dintre organele cele mai bogat inervate, primind fibre cu originea în special din plexul celiac, dar şi fibre din nervii intermezenteric, toracic şi splanhnic superior şi din plexul hipogastric superficial. Cercetări mai vechi au arătat că fibre nervoase, majoritatea adrenergice, prezente în aria de distribuţie a arterelor interlobare, arcuate şi interlobulare, ajung în contact cu arteriolele aferente şi unele vase drepte, dar nu se distribuie şi glomerulilor, arteriolelor eferente şi tubilor. Fibrele colinergice, mai puţine ca număr, au aceeaşi distribuţie ca şi cele adrenergice (81), dar nu degenerează după denervarea renală ca fibrele adrenergice, probabil din cauză că au pericarionul chiar în hilul renal. Cercetările recente histochimice şi electronomicroscopice au demonstrat că majoritatea fibrelor vegetative renale sînt adrenergice şi se distribuie ambelor arteriole glomerulare, celulelor granulate ale aparatului juxtaglomerular şi tubilor perivascu-

lari, realizînd cu aceste diverse structuri joncțiuni neurovasculare și neurotubulare similare sinapselor.

Cu toate că aceste date morfologice sugerează un rol important al controlului nervos al activității renale, obișnuit se admite că sistemul nervos central nu participă la menținerea rezistenței bazale renale și nici nu intervine direct în controlul elaborării urinii, ci doar indirect prin influențele pe care le exercită asupra hemodinamicii renale. Această concluzie se bazează în special pe faptul că rinichiul denervat și chiar transplantat se comportă normal, atît în condiții obișnuite, cît și cu ocazia unor suprasolicitări funcționale. Asertiunea nu este complet exactă, deoarece, deși rinichiul denervat nu își modifică fluxul sanguin și nici rata filtrării glomerulare, diureza crește ușor, iar răspunsul vasoconstrictor la hipercapnie, prezent pe rinichiul intact, este abolit. Recent s-au adus dovezi experimentale că sistemul nervos central exercită influențe asupra funcției renale și că perturbări în limite fiziologice ale activității nervoase renale pot avea efecte majore asupra răspunsurilor renale vasculare, umorale și tubulare (23).

Stimularea nervilor renali, a nervilor splanhnici, a regiunii vasopresoare bulbare, a unor arii din pedunculul cerebral, a regiunii presoare din hipotalamusul posterior și a unor zone corticale (mai ales partea anterioară a lobului temporal) determină o intensă vasoconstricție renală, scăderea FSR, a RFG și a diurezei. Efectele se exercită în special asupra arteriolei aferente, în cazul unor stimulări nervoase foarte puternice vasoconstricția acestor arteriole fiind atît de intensă încît poate determina chiar sistarea diurezei. Unele cercetări mai vechi sugerau că stimularea nervilor vegetativi renali determină o redistribuție intrarenală a fluxului sanguin renal, cu vasoconstricție corticală intensă și drenarea sîngelui spre zona juxtamedulară, dar cercetări recente cu microsfere radioactive au demonstrat că scăderea cu 50% a fluxului sanguin total renal, obținută prin stimularea splanhnicului, produce scăderea omogenă a distribuției fluxului sanguin cortical (82). Influențele nervoase extrinseci se admite că s-ar exercita numai în anumite condiții anormale, în special ca urmare a variațiilor volemiei, condiții în care rinichiul intervine, în cadrul unor adaptări multiple și complexe, pentru menținerea și/sau normalizarea volemiei.

Hemoragiile ușoare (10% din volumul sanguin total), efectuate la animale cu denervare sino-aortică, măresc semnificativ frecvența impulsurilor în nervii renali, efect abolit de vagotomie (13) (69). Aceste cercetări demonstrează că scăderea posthemoragică a volemiei influențează anumiți receptori vagali cardio-pulmonari situați în zone cu presiune joasă (atriul stîng și venele pulmonare) (33), care, la rîndul lor, măresc activitatea nervilor simpatici renali, consecutiv scăzînd FSR, FG și pierderile de lichide electrolitice, astfel fiind prevenite scăderi suplimentare ale volemiei. În asemenea condiții este influențată concomitent și rata descărcărilor de renină, fapt care ridică problema dacă modificările irigației renale sînt consecința eliberării reninei din celulele juxtaglomerulare sub efect direct neural, sau indirect consecutiv modificărilor vasomotorii intrarenale mediate de simpatic (84). Constatarea că descărcările neurale de renină continuă și după blocarea răspunsurilor vasomotorii mediate de simpatic (104), sprijină în special prima ipoteză, dar răspunsul nu a fost dat încă definitiv. Nu este însă exclus ca influența stimulării receptorilor cardio-pulmonari asupra rinichiului să acționeze și prin intermediul secreției renale de prostaglandine, deoarece s-a demonstrat recent că blocarea vagului determină dublarea concentrației atît a reninei

cît şi a prostaglandinelor E_2 (56), fapt deosebit de important deoarece secreţiile de renină şi protaglandine sînt intim corelare, blocarea sintezei prostaglandinelor inhibînd şi secreţia de renină (73).

Creşterile volemiei cu 10%, acţionînd asupra aceloraşi receptori vagali cardio-pulmonari, au efecte inverse asupra activităţii bioelectrice a nervilor renali, abolite de asemenea de vagotomie (13), dar şi de secţionarea rădăcinilor dorsale T_1—T_5, dovadă că şi receptorii cardiaci cu aferenţă simpatică pot influenţa activitatea nervilor simpatici renali (96).

Creşterea activităţii nervilor renali sau denervarea rinichiului influenţează excreţia urinară de sodiu, efect atribuit tulburărilor hemodinamicii intrarenale consecutiv modificărilor aferenţei nervoase. Cercetările recente (24) (14) au demonstrat însă că modificările excreţiei renale a sodiului, consecutive stimulării nervilor renali sau denervării renale, sînt produse direct de eferenţele nervoase vegetative. Stimularea nervilor renali cu un curent electric slab, care nu modifică nici FSR şi nici RFG, produce diminuarea excreţiei urinare de sodiu în medie cu 17,3%, efectul antinatriuretic fiind abolit atît de fenoxibenzamină (antagonist al α-receptorilor adrenergici) cît şi de guanetidină (simpatoplegic). Aceste experienţe sugerează că există un anumit nivel al stimulării electrice nervoase care măreşte reabsorbţia tubulară a sodiului, fără a produce modificări hemodinamice intrarenale, răspuns mediat direct de inervaţia adrenergică tubulară, deoarece este abolit de drogurile blocante adrenergice. Acelaşi răspuns antinatriuretic se produce şi prin stimularea baroreceptorilor carotidieni, în condiţiile menţinerii constante a presiunii de perfuzie a rinichiului (24). Blocada renală la angiotensină II cu l-sarcozin-8-alanin angiotensină II şi a sintezei prostaglandinelor cu indometacină nu modifică răspunsul antinatriuretic al stimulării nervilor renali, demonstrînd că acest efect se realizează direct şi nu pîn intermediul acţiunii intrarenale a angiotensinei II sau a prostaglandinelor. S-a adus şi dovada inversă, diminuînd traficul impulsurilor simpatice prin nervii renali prin distensia atriului stîng sau prin stimularea electrică a ganglionului stelat. În condiţiile menţinerii nemodificate a presiunii renale de perfuzie şi a RFG, s-a produs creşterea atît a diurezei cît şi a excreţiei urinare de sodiu.

Prin studiul ratei filtrării glomerulare a nefronului izolat (SNGFR) (fig. 25) s-a arătat că după denervarea renală reabsorbţia absolută a apei din tubul proximal a scăzut de la 16,5 la 9,9 ml/min, corespunzător unei reduceri fracţionale a reabsorbţiei de la 54 la 33%, raportul inulinei lichid tubular/plasmă a scăzut semnificativ în probele recoltate atît din tubii contorţi proximali cît şi din cei distali, iar concentraţia Na^+, nemodificată în lichidul colectat de la începutul tubilor contorţi distali, era mult crescută în lichidul din segmentele terminale ale tubilor distali. Aceste rezultate dovedesc că diureza şi natriureza după denervare renală sînt rezultatul diminuării reabsorbţiei tubulare proximale, deoarece reabsorbţia a fost crescută în părţile mai distale ale tubilor

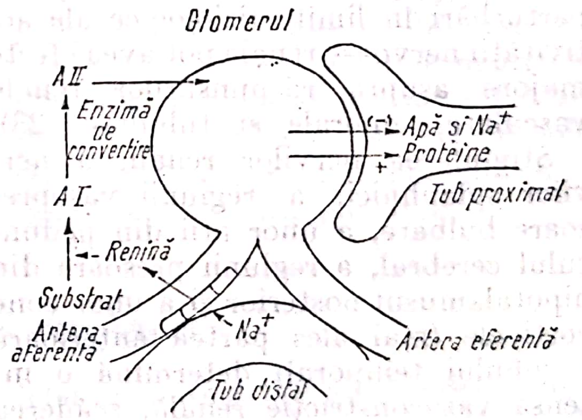


Fig. 25 — Reglarea filtrării glomerulare într-un nefron izolat (după Ardaillou, 1979).

și cantitatea filtrată de Na^+ pe întreg rinichiul, cît și pe fiecare nefron, nu a fost modificată (14). Pentru a exclude participarea unor „forțe fizice" în patogenia modificărilor reabsorbției Na^+ și apei după denervare, s-au determinat presiunile hidrostatice în microcirculația renală și în tubi și s-a găsit că modificările presiunii din tubii proximali și distali au fost minime și opuse direcțional celor necesare pentru a diminua reabsorbția, iar presiunile în capilarele glomerulare, vasele în stea și vasele intermediare peritubulare au fost nemodificate.

Efectele denervării au fost similare la animalele cu expandare de 10% a greutății prin soluție salină izotonă, deoarece, deși expandarea volumului lichidelor extracelulare deprimă reabsorbția proximală, în schimb, mărește compensator rata de reabsorbție în segmentele mai distale. La aceste animale după denervare renală nu s-a modificat FSR sau RFG, dar imediat s-a instalat creșterea importantă a diurezei și natriurezei, deși valorile de fond erau foarte crescute. S-a observat însă că în timp ce în rinichiul denervat fluxul urinar și excreția de Na^+ au crescut cu 70%, în rinichiul cu inervație intactă s-a produs o scădere compensatoare a diurezei și a natriurezei și de aceea suma eliminărilor hidro-saline nu a fost modificată, dar după denervare a scăzut marcat atît reabsorbția absolută cît și cea relativă a apei în tubul proximal. Reabsorbția absolută a Na^+ a scăzut mult după denervare în tubii proximali și a crescut compensator în segmentele mai distale ale nefronului. Deși cercetările efectuate nu permit a se da un răspuns definitiv în privința unui efect neural asupra tubului contort distal, ele dovedesc prezența unei influențe nervoase „tonice" asupra rinichiului după expendarea volumului extracelular.

Pe modelul experimental al SNGFR stimularea capătului distal al unui nerv splanhnic produce diminuarea cu aproximativ 25% a diurezei și excreției de Na^+, neînsoțite de modificări ale FSR sau ale RFG. Aceste experiențe, deși dovedesc clar că stimularea nervilor renali activează reabsorbția proximală a apei și Na^+, nu pot preciza dacă efectul neural este direct, adică este exercitat prin eliberarea unui neurotransmițător sau prin modificări electrice la nivelul terminațiilor nervoase, sau este indirect, incluzînd unul din sistemele umorale.

Diureza și natriureza crescute, neînsoțite de modificări ale FSR sau ale RFG, au fost prezente și la 1—2 săptămîni după denervare, iar după expandarea volumului lichidelor extracelulare cu 3% excreția de Na^+ a fost mai mare la nivelul rinichiului denervat, ca urmare a inhibiției reabsorbției distale a Na^+ pentru că reabsorbția proximală practic nu s-a modificat (14).

Aceste rezultate recente dovedesc că, deși rinichiul își poate continua activitatea aproape normal în lipsa controlului nervos, totuși în condiții normale influențele nervoase intervin, în corelații complexe cu cele umorale, atît în reglarea irigației glomerulare cît și a eliminărilor urinare de apă și Na^+ integrînd rinichiul în cadrul mecanismelor sistemice de reglare a homeostaziei hemodinamice și a echilibrului hidro-salin.

Bibliografie selectivă

1. ALKEN, J.W., VANE, J.R. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1973, 184, 678.
2. ASSAYKEEN, T.A., TANIGAWA, H., ALLISON, D.J. — *Europ. J.* Pharmacol., 1974, 26, 285.
3. ARDAILLOU, R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 23, 1 943.
4. BARAJAS, L. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 192.
5. BARAJAS, L. — *Science*, 1971, 172, 485.
6. BLAINE, E.H., DAVIS, J.O., WITTY R.T. — *Circulat. Res.*, 1970, 27, 1 081,

7. BLAINE, E.H., DAVIS, J.O., HARRIS, P.D. — *Circulat. Res.*, 1972, 30, 713.
8. BOHR, D.F., UCHIDA, E. — *Circulat. Res.*, 1967, suppl. II, 20—21, 135.
9. BOUCHER, O., RIEDEL, B., ERKOCAK, A. — *Veth. Anat. ges. Anat. Anz. Erg.*, 1967, 120, 243.
10. BOUCHER, R., ASSOLIN, J., GENEST, J. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34—35, 203.
11. BRENNAN, L.A., MULCAHY, J.J., CARRETERO, O.A., MALVIN, R.L., GAIS, P., KAYE, M. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, 227, 1 289.
12. BUNAG, R.D., KANEKO, Y., VANDER, A.J. — Control of Renin Release. In: Renal Hypertension" (sub red. *Page, I, H., McCubbin*, W.), cap. III. Year Book, Chicago, 1969, p. 1 111.
13. CLEMENT, D.L., PELLETIER, C.L., SHEPHERD, J.T. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 824.
14. COLINDRES, R.E., GOTTSCHALK, C.W. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 218.
15. COOKE, C.R., BROWN, T.C., ZACHERLE, B.J., WALKER, G.W. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1 630.
16. DAVIS, J.O. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 753.
17. DAVIS, J.O., — *Amer. J. Med.*, 1973, 55, 333.
18. DAVIS, J.O. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 753.
19. DAVIS, J.O., FREEMAN, R.H. — *Physiol. Rev.*, 1976, 56, 1, 1.
20. DAY, R.P., LUETSCHER, J.A., GONZALES, C.M. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1975, 40, 1 078.
21. DE LUCA, H.F. — *New. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 359.
22. DEQUIEDT, PH. — *Lille Med.*, 1979, 24, 1, 57.
23. DI BONA, G.F. — *Fed Proc.*, 1978, 37, 5, 1 191.
24. DI BONA, G.F. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 214.
25. DI BONA, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 511.
26. EGGENA, P., CHU, C.L., BARRETT, J.D., SAMBBI, M.P. — *Biochim. Bioph, Acta*, 1976, 427, 208.
27. ERDÖS, E.G. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 760.
28. FREEMAN, R.H., DAVIS, J.O., LOHMEIER, T.E., SPIELMAN, W.S., *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 766.
29. FREEMAN, R.H., DAVIS, J.O., GOTSCHALL, R.W., JOHNSON, J.A., SPIELMAN, W.S. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, 307.
30. GANONG, W.F. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 771.
31. GANONG, W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange Medical Publications, Los Altos, 1977.
32. GIEBISCH, G., KLOSE, R.M., WINDHAGER, E.E. — *Amer J. Physiol.*, 1964, 206, 687.
33. GOETZ, K.L., BOND, G.E., ALVAM, D.D., — *Physiol. Rev.*, 1975, 55, 2, 157.
34. GOLDFARB, B., TOBIAN, L. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.) — 1963, 112, 65,
35. GOULD, A.B., GOODMAN, S.A., ONESTI, G. — *Circulation*, 1974, 50, 3, 32.
36. GUYTON, A.C. — Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976.
37. HAULICĂ, I., PETRESCU, GH., BRĂNIŞTEANU, D.D., ROŞCA, V., BATAN GH. — *J. Physiol. (Paris)*, 1974, 68, 1.
38. HOFBAUER, K.G., ZSCHIEDRICH, H., HACKEN-THAL, E., GROSS, F. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34—35, 1—193.
39. HOLLENBERG, N.K., ADAMS, D.F., MENDELL, P., ABRAMS, H.L., MERRILL, J.P. — *Clin, Sci. Mol. Med.*, 1973, 45, 733.
40. HUIDOBRO, F., BRAUN-MENENDEZ, E. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, 137, 47.
41. ISAC, R., MERCERON, R.E., CAILLENS, G., RAYMOND, J.P., ARDAILLOU, R. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1978, 47, 18.
42. ISRAELIT. H.H., RECTOR, F.C., SOLDIN, D.W. — Proc. 6-th Ann. Meeting Am. Soc. Nephrol., Washington, D.C., 1973, p. 53.
43. ITSKOVITZ, H.D., MC GIFF, J.C. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34— 35, 65.
44. JOHNSON, J.A., DAVIS, J.O., WITTY, R.T. — *Circulat. Res.*, 1971, 29, 646.
45. JOHNSON, J.A., DAVIS, J.O., WITTY, R.T. — *Circulat. Res.*, 1971, 29, 653.
46. KALOYANIDES, G.J., BASTRON, R.D., DI BONA, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 225, 95.
47. KISHIMOTO, T., MAC KAWA, M., ALEC, Y,. YAMAMOTO, K. — *Kidney Intern.*, 1973, 4, 295.
48. KOHLSTAEDT, K.G., PAGE, I.H. — *J. exp. Med.*, 1940, 72, 201.
49. KOPLAN, N.H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1977, 238, 7, 611.
50. KOTCHEN, T.A., MAULI, K.I., LUKE, R., REES, D., FLAMENHAUM, W. — *J. clin. Invest.*, 1974, 54, 1 279.
51. LA GRANGE, R.G., SLOOP, C.H., SCHMID, N.E. — *Circulat. Res.* 1973, 33, 704.

52. LARAGH, J.H., CASE, D.B., WALLACE, J.M., KEIM, H. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 781.
53. LECKIE, G., MC CONNELL, A. — *Circulat, Res.* 1975, 36, 513.
54. LEE, J.B., COVINO, B.G., TAKMAN, B.H., SMITH, E.R. — *Circulat. Res.*, 1965, 17, 57.
55. LOWE, R.D. — *Lancet*, 1964, ii, 183.
56. MANCIA, G.J., ROMERO, J.C., STRONG, C.G. — *Acta physiol. lat. amer*, 1974, 24, 555.
57. MARGOLIUS, H.S., HOROWITZ, D., GELLER, R., ALEXANDER, R.W., GILL, J.R., PISANO, J.J., KEISER H.R. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, 812.
58. MARGOLIUS, H.S., HOROWITZ, D., PISANO, J.J., KEISER, H.R. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, 820.
59. MC DONALD, K.M. — *Circulat. Res.*, 1974, 34, 112.
60. MC GIFF, J.C., CROWSHAW, K., ITSKOVITZ, H.D. — *Fed. Proc.*, 1974, 33, 39.
61. MEYER, D., IERUSALEM, C., WALVIG, F. — *Z. Zellforsch.*, 1967, 83, 508.
62. MIKELACHIS, A.M., HORTON, R. — *Circulat. Res.*, 1970, suppl. I, 1970, 185.
63. MICHELAKIS, A.M., CAUDLE, J., LIDDLE, G.W. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.), 1969, 130, 748.
64. MOUW, D.R., VANDER, A.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 822.
65. MUIRHEAD, E.E., GERMAIN, G., LEACH, B.E., PITCOCK, A., STEPHENSON, P., BROOKS, B., BROSINS, W.L., DANIELS, E.G., HINMAN, J.W. — *Circulat. Res.* 1972, 31, suppl. II, 161.
66. MULROW, P.J. — Renal Hormones in The Kidney (sub red. *Brenner, B.M., Rector, F.C.*), W.B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra, Toronto, 1976, p. 477.
67. NASH, F.D., ROSTORFER, H.H., BAILIE, M.D., WATHEN, R.L., — *Circulat. Res.*, 1968, 22, 473.
68. OSMOND, D.H., ROSS, L.J., SCAIF, K.D. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1973, 51, 708.
69. PELLETIER, C.L., EDIS, A.J., SHEPHERD, J.T. — *Circulat. Res.*, 1971, 29, 626.
70. PLOTH, D.W., NAVAR, L.G. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 280.
71. RECTOR, J.B., STEIN, J.H., BAY, W.H., OSGOOD, R.W., FERRIS, T.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 1 125.
72. ROJO-ORTEGA, J.M., GRANGER, P., BOUCHER, R., GENEST, J. — *Nephron*, 1970, 7, 61.
73. ROMERO, J.C., DUNLAP, C.L., STRONG, C.G. — *J. clin. Invest.*, 1976, 58, 282.
74. SEALEY, J.E., LARAGH, J.H. — *Circulat. Res.*, 1975, suppl. I, 36—37, 10.
75. SHADE, R.E., DAVIS, J.O., JOHNSON, J.A., WITTY, R.T. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 719.
76. SCHNERMANN, J., PERSSON, A.E.G., AGERUP, B. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 862.
77. SCHRIER, R.W., REID, I.A., BERL T., EARLEY, L.E. — *Clin. Sci., Mol. Med.*, 1975, 48, 83.
78. SKEGGS, L.T., LEVINE, M., LENTZ, K.E., KAHN, J.R., DORER, F.E. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 755.
79. SKINNER, S.L., MC CUBBIN, J.W., PAGE, I.H. — *Circulat. Res.* 1964, 15, 64.
80. SPANOS, E., PIKE, J.W., HANSSLER, M.R — *Life Sci*, 1976, 19, 1 751.
81. STEIN, J.H. — The Blood Circulation in The Kidney (sub red. *B.M. Brenner, F.C. Rector*), W.A. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 215—251.
82. STEIN, J.H., BOONJARERN, S., MAUK, R.C., FERRIS, T.F. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 39.
83. TAQUINI, A.C., BLAQUIER, P., TAQUINI, A.C. — *Canad. med. Ass. J.*, 1964, 90, 210.
84. THAMES, M.D. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 209.
85. TAUB. K. CALDICOTT, W.J., HOLLENBERG, N.K. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 528.
86. THURAU, K., DAHLHEIM, H., GRÜNER, A., MASON, J., GRANGER, P. — *Circulat. Res.*, 1972, suppl. II, 30—31, 182—186.
87. THURAU, K., SCHNERMANN, J., NAGEL, W., HORSTER, M., WOHL, M. — *Circulat. Res.*, 1967, suppl. II, 20—21, 79—90.
88. THURAU, K. — Intrarenal Action of Angiotensin. In: „Angiotensin" (sub red. *Page, I.H., Bumpus, F.M.*), Springer Verlag, New York, 1974, p. 475—489.
89. TOBIAN, L., TOMBOULIAN, A., JANACEK, J. — *J. clin. Invest.*, 1959, 38, 605.
90. TOBIAN, L., BRADEN, M., MANCY, J. — *J. Lab. clin. Med.*, 1964, 64, 1 011.
91. TOBIAN, L., O'DONNELL, M., SMITH, P. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34, 83.
92. VANDER, A.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 455.

93. VANDER, A.J., LUCIANO, J.R. — *Circulat. Res.*, 1967, suppl. II, 20—21 69—77.
94. VANDER, A.J., MILLER, R. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, 207, 537.
95. VANDONGEN, R., PEART, W.S., BOYD, G.W. — *Circulat. Res.*, 1974, 47. 471.
96. WEAVER, L.C. — *Fed. Proc.*, 1976, 35, 239.
97. WINER N. CHOKSHI., D.S., YOON, M.S.. FREEDMAN, A.D. — *J. Clin. Endocr, Metab.*, 1969, 29, 1 168.
98. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Amer, J. Physiol.*, 1971, 221, 1 666.
99. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., SHADE, R.E., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 239.
100. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 1 666.
101. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., SHADE, R.E., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 339.
102. WONG, P.Y., TALAMO, R.C., WILLIAMS, G.H., CALMAN, R.W. — *J. clin. Invest.*, 1975, 55, 691.
103. ZANCHETTI, A., NELLS, A. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1975, 48, 215—223.
104. ZANCHETTI, A., STELLA, A. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1975, 48, 2 158.

FUNCŢIA DE FORMARE A URINII

Rinichii îndeplinesc rolurile lor complexe în menţinerea homeostaziei mediului intern prin formarea şi eliminarea de urină în cantităţi şi cu compoziţie adecvată faţă de necesităţile organismului. Formarea urinii este un proces extrem de complex, rezultat a 3 procese fundamentale: ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbţia şi secreţia tubulară, procese la care participă întreg nefronul. Concepţia actuală asupra mecanismelor de formare a urinii este rezultatul unor cercetări minuţioase şi complexe, începute încă acum aproape un secol şi jumătate de Bowman (1842) care, descriind structura glomerulului, a sugerat şi funcţia de filtru, considerînd că procesul de filtrare asigură doar apa, iar substanţele dizolvate ar fi adăugate în tubi prin secreţie. Numai după doi ani Ludwig (1844) susţinea că prin filtrare glomerulară se elimină atît apa cît şi substanţele dizolvate, iar în tubi se produce doar reabsorbţia apei, care are ca rezultat concentrarea urinii. Cushny (1917) susţinea că formarea urinii este rezultatul unei ultrafiltrări a plasmei, ultrafiltratul suferind la nivel tubular doar o reabsorbţie constantă „indiferent de necesităţile de moment ale organismului". De abia Marshall (1925) precizează existenţa şi importanţa mecanismului secretor în formarea urinii. Verificarea diverselor teorii asupra mecanismelor implicate în formarea urinii începe cu cercetările efectuate de Richards (1938), care, prin puncţii efectuate la diverse niveluri ale nefronului, recoltează probe de urină, în care cu ajutorul unor micrometode efectuează determinări cantitative ale principalilor constituenţi urinari, furnizînd informaţii extrem de preţioase pentru natura şi sediul proceselor de prelucrare a ultrafiltratului glomerular. Introducerea metodei *clearance*-urilor (Rehberg — 1926, Homer Smith — 1937, Shannon — 1939 etc.) realizează noi progrese în aprofundarea cunoştinţelor asupra funcţiilor renale la animale dar şi la om, atît în condiţii normale cît şi în patologia renală. Perfecţionările tehnice mai recente, în special posibilitatea efectuării de micropuncţii în diverse segmente tubulare la mamifere, precum şi microperfuziile nefronilor izolaţi sau a segmentelor tubulare izolate, au permis de data aceasta cunoaşterea directă a tuturor modificărilor ultrafiltratului glomerular în fiecare segment tubular.

În general, cînd se descrie funcţia renală se analizează diversele activităţi ale nefronului, pornindu-se de la premiza, de altfel inexactă, că toţi nefronii sînt identici structural şi funcţional. Procesul formării urinii începe prin ultrafiltrarea plasmei din capilarele glomerulare, printr-o structură complexă denumită membrană filtrantă, la constituirea căreia iau parte atît structurile capilare cît şi cele capsulare. Ultrafiltrarea este un proces selectiv numai în ceea ce priveşte macromoleculele, în rest în ultrafil-

trat se găsesc toţi constituenţii plasmatici în concentraţii similare cu cele din plasmă. Ulterior, pe măsură ce ultrafiltratul străbate diversele segmente tubulare, au loc multiple şi complexe procese de reabsorbţie şi secreţie, unii din constituenţii filtraţi fiind reabsorbiţi complet nu mai apar în urina definitivă (glucoză, aminoacizi), alţii sînt reabsorbiţi parţial (ureea etc.), iar alţii sînt reabsorbiţi în mare parte în segmentele tubulare proximale şi secretaţi în cele distale în cantităţi adecvate pentru menţinerea compoziţiei lichidelor organismului (K^+, acidul uric etc.). Printre substanţele reabsorbite în cantităţi impresionante, dar perfect corelate cu starea echilibrului hidro-electrolitic al organismului, este şi apa, care filtrată zilnic în cantităţi de aproximativ 180 l, ajunge în final doar la 1—1,5 l. Deci formarea urinii este rezultatul acţiunii a 3 procese: filtrarea, reabsorbţia şi secreţia.

Ultrafiltrarea glomerulară

Cercetările recente au furnizat numeroase date care au permis aprofundarea cunoştinţelor asupra factorilor şi mecanismelor care intervin în procesul ultrafiltrării glomerulare. Astfel, s-a dovedit că membrana filtrantă (denumire care nu trebuie confundată cu vreo structură anatomică, deoarece se referă la proprietăţile funcţionale ale mai multor structuri anatomice care despart lumenul capilar de spaţiul intracapsular) nu se comportă ca o membrană inertă ci, prin proprietăţile ei fizico-chimice, controlează calitativ procesul ultrafiltrării, permiţînd trecerea unor constituenţi plasmatici şi blocînd transferul altora, iar prin dimensiunile suprafeţei sale controlează cantitativ procesul. Date importante au fost aduse şi în privinţa factorilor fizici de care depinde efectiv procesul ultrafiltrării.

Permeabilitatea membranei filtrante

Plasma din capilarele glomerulare ultrafiltrează printr-o membrană complexă, constituită intern din epiteliul capilar fenestrat, extern din interdigitaţiile citoplasmatice ale epiteliului capsulei Bowman, iar între ele de membranele bazale contopite ale celor două structuri epiteliale în contact (a se vedea „Anatomia funcţională a rinichiului"). Asemuită membranelor semipermeabile cu „pori" de anumite dimensiuni, care lasă să treacă doar substanţele dizolvate avînd greutate moleculară sub o anumită limită, membrana filtrantă glomerulară s-a dovedit extrem de complexă din punct de vedere funcţional.

Procesul ultrafiltrării prin membrana glomerulară depinde în primul rînd de dimensiunile şi greutatea moleculară a substanţelor dizolvate din plasmă. Cercetări recente au precizat că substanţele cu greutate moleculară pînă la 40 000 străbat cu uşurinţă membrana filtrantă, dextranii cu greutate moleculară 55 000 nu trec deloc, iar albumina cu greutate moleculară 68 000 filtrează într-o proporţie de numai 0,2% din cantitatea totală plasmatică, probabil numai atunci cînd capătul terminal al moleculei ajunge la nivelul „porului", posibilitate rară deoarece forma alungită a moleculelor de albumină le face ca în cea mai mare parte să fie paralele cu endoteliul capilar. S-a mai precizat că moleculele proteice cu rază pînă la 40 Å străbat cu relativă uşurinţă membrana glomerulară, în timp ce moleculele cu rază mai mare de 100 Å nu o pot stră-

bate, acest fapt explicînd transferul rapid al proteinelor mici și al polipeptidelor în ultrafiltrat, deși concentrația lor plasmatică este foarte scăzută. Impermeabilitatea membranei glomerulare pentru proteinele plasmatice explică lipsa lor din urina definitivă, precum și concentrația cationilor cu 5% mai mică și a anionilor cu 5% mai mare în ultrafiltrat, față de nivelul plasmatic, conform echilibrului Gibbs-Donnan, diferențe lipsite de importanță practică.

Studiul filtrării dextranilor și al polivinilpirolidonei a furnizat de asemenea date importante asupra factorilor de care depinde permeabilitatea membranei glomerulare. *Clearance*-ul acestor substanțe, cu structură chimică și formă moleculară omogene, dar cu greutăți și dimensiuni moleculare diferite, a fost determinat comparativ cu cel al inulinei, deoarece dextranii și polivinilpirolidona, la fel ca și inulina, filtrează rapid și, ulterior, nu se reabsorb și nici nu se secretă la nivel tubular. Raportul *clearance*-urilor dextran/inulină — *clearance*-ul fracțional al dextranului — are valori de la 1, cînd dimensiunile moleculei de dextran sînt apropiate de cele ale inulinei (raza aproximativ 14 Å), către zero cînd dimensiunile moleculei de dextran sînt asemănătoare celor ale serumalbuminei (rază aproximativ 36 Å). Aceste rezultate, confirmate și la om, dovedesc că permeabilitatea membranei glomerulare scade progresiv pînă la zero, paralel cu creșterea dimensiunii macromoleculelor plasmatice.

În afara dimensiunii moleculare — factorul cel mai important pentru filtrarea macromoleculelor prin membrana glomerulară — mai intervin și alți factori, dovadă fiind prezența în ultrafiltrat a unor cantități mai mari de globuline decît de albumine, cu toate că globulinele plasmatice se află într-o concentrație de 1,5 ori mai mică decît albuminele și au greutăți moleculare mai mari. Acest fapt se datorează încărcăturii electrice a moleculelor, un alt factor important de care depinde filtrabilitatea lor prin membrana glomerulară. Cercetări experimentale au precizat că *clearance*-ul albuminei este inferior celui al inulinei și dextranului, deși toate cele trei substanțe au dimensiuni moleculare egale (rază aproximativ 36 Å), după cum reiese din tabelul II.

TABELUL II

RAPORTUL CLEARANCE-URILOR UNOR MACROMOLECULE FAȚĂ DE CEL AL INULINEI
(REPRODUS DUPĂ BRENNER ȘI COLAB. 1971)

Macromolecula	Mărimea mol. (raza în Å)	*Clearance*-ul macromoleculei / *Clearance*-ul inulinei
Albumină	36	<0,01
Dextran neutru	36	0,15 ± 0,02
Dextran anionic (sulfat)	36	0,01 ± 0,002
Dextran cationic (DEAE)	36	0,42 ± 0,06

Diferențele menționate se datorează atît reabsorbției parțiale a albuminei în tubi și structurii moleculare mai compacte a proteinelor în soluție apoasă, cît și încărcăturii electrice a moleculelor. Pentru a se putea studia doar efectele încărcăturii electrice a moleculelor asupra filtrabilității lor glomerulare, s-au efectuat o serie de cercetări comparative, utilizînd dextran anionic, cu încărcătură negativă (dextran sulfat), dextran cationic, cu încărcătură pozitivă (dextran dietilaminoetil — DEAE) și dextran neutru, toți acești polimeri avînd dimensiuni moleculare identice (fig. 26). S-a constatat că dextranul neutru filtrează complet, dacă raza moleculei nu depășește 20 Å, în timp ce dextranul anionic filtrează doar parțial, chiar

dacă raza moleculară este sub 20 Å, filtrabilitatea sa scăzînd progresiv și semnificativ odată cu creșterea dimensiunilor moleculare și rămînînd întotdeauna mult sub valorile dextranului neutru (fig 27). Diferențele menționate dispar atunci cînd raza moleculelor depășește 42 Å, limită la care încetează filtrarea tuturor tipurilor de dextran. Rezultate similare au fost obținute și prin cercetări efectuate cu peroxidaze cu punct izoelectric diferit, formele cationice ale enzimei filtrînd mai bine comparativ cu cele anionice sau neutre.

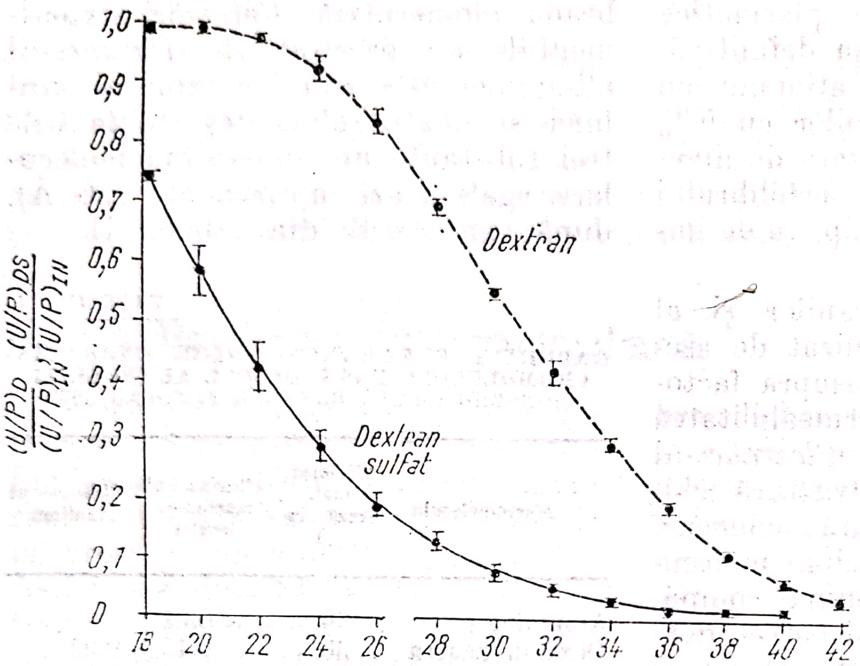


Fig. 26 — *Clearance*-ul fracțional al sulfatului de dextran și al dextranului neutru reprezentat în funcție de raza moleculară efectivă (după Brenner și colab., 1976).

Datele menționate demonstrează că și încărcătura electrică a macromoleculelor reprezintă un factor hotărîtor pentru filtrarea lor prin membrana glomerulară, restricțiile observate în filtrarea polianionilor plasmatici (dextranul anionic și albumina) fiind, cel puțin parțial, consecințe ale unui obstacol electrostatic, determinat de fixarea sarcinilor negative de unele componente ale membranei glomerulare.

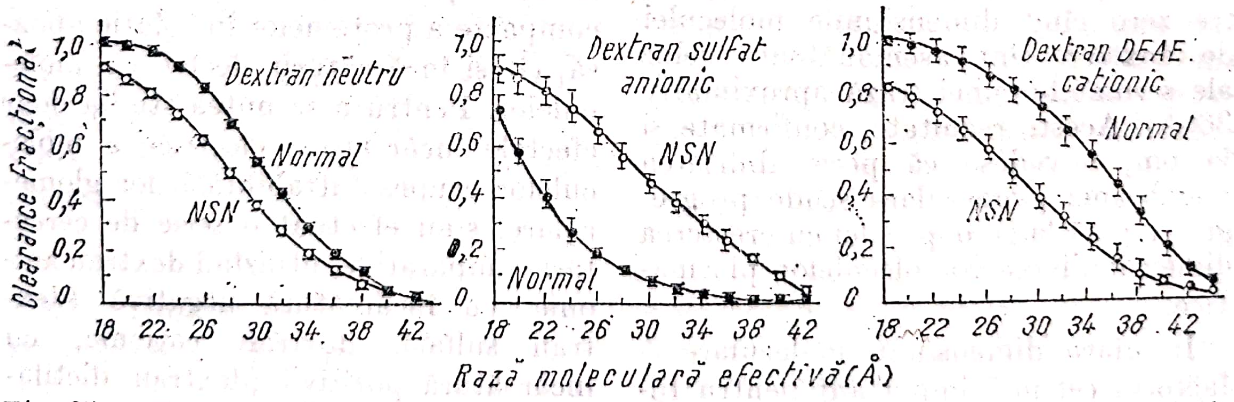


Fig. 27 — *Clearance*-urile fracționale al dextranului neutru (stînga), al dextranului anionic (mijloc) și al dextranului dietilaminoetil (DEAE) (dreapta) (după Brenner și colab.,1976).

Aceste constatări explică de asemenea afinitatea crescută a fierului coloidal pentru peretele glomerular, fapt

cunoscut de multă vreme, precum şi afinitatea altor substanţe cationice (albastru alcian, roşu rutenium, lisosomi etc.) demonstrată mai recent (7) (8). Cercetările histochimice au demonstrat că suprafaţa celulelor glomerulare şi a prelungirilor acestora este acoperită cu un strat de glicoproteine acide (sialoproteine sau polianioni glomerulari) cu puternică încărcătură electrică negativă; de asemenea, diafragmul fin care acoperă „porii" — format probabil prin întrepătrunderea picioruşelor podocitelor — constă parţial din glicosialoproteine, iar celulele endoteliale sînt acoperite şi ele cu un strat de sialoproteine.

aur coloidal au stabilit iniţial că bariera funcţională primară pentru polianionii plasmatici ar fi constituită de endoteliul capilar fenestrat şi de lamina rară internă a membranei bazale. Ulterior, studiile cu peroxidază (rază 30 Å) şi cu mieloperoxidază umană (rază 44 Å) au dus laconcluzia că barierea ar fi reprezentată de diafragmul care acoperă „porii„ (41), iar cercetările cu catalază (rază 52 Å) au sugerat participarea ambelor structuri — ipoteza dublei bariere —, membrana bazală funcţionînd ca un filtru grosolan (bariera funcţională primară) şi diafragmul ca un filtru fin de discriminare (bariera distală) (tabelul III)

TABELUL III

LOCALIZAREA TRASORILOR LA NIVELUL BARIERELOR GLOMERULARE

(REPRODUS DUPĂ BRENNER ŞI COLAB. 1978)

Trasorul	Rază mol. efectivă (Å)	Locul major al întîrzierii	Punct izoelectric
Feritină	61	MBG	4,5
Catalază	52	MBG şi fanta diafragmatică	5,7
Mieloperoxidază	44	Fanta diafragmatică	10,5
Lactoperoxidază	38	Fanta diafragmatică	8,0
Serumalbumină	36	Stratul profund al MBG şi endoteliul	7,4
Peroxidaza din hrean	30	Intră în spaţiul urinar cu o moderată întîrziere la MBG	
Dextran neutru	Polidispersat	MBG	neschimbat la pH 7,4

Componenţii anionici ai membranei filtrante şi în special aceste sialoproteine reacţionează cu sarcinile electrice ale macromoleculelor proteice plasmatice împiedicînd filtrarea lor. Probabil că aceste interacţiuni explică şi dezacordul privind localizarea barierei filtrante primare.

Cercetările efectuate cu feritină (rază aproximativ 61 Å) şi cu particule de

Concluzia acestor cercetări este că permeabilitatea selectivă glomerulară nu poate fi atribuită unei anumite componente, structurile mai apropiate de plasmă (endoteliul şi lamina rară internă a membranei bazale), prin conţinutul lor în sialoproteine, realizînd restricţia filtrării mai ales a polimerilor plasmatici (inclusiv albumina), în timp ce elementele mai distale faţă de lumenul capilar (lamina rară a mem-

branei bazale și diafragmul) ar exercita o restricție mai mare asupra macromoleculelor cationice plasmatice. Pentru polimerii neutri, a căror filtrabilitate depinde probabil numai de dimensiunile și forma moleculei, principala barieră filtrantă este membrana bazală.

Ultrafiltrarea glomerulară este condiționată, în afară de proprietățile membranei filtrante, și de alți factori printre care: configurația sterică a moleculelor, starea lor de hidratare, raporturile dintre dimensiunile moleculare, viscozitate și alte fenomene hidrodinamice etc. În sfîrșit, transportul apei și al substanțelor dizolvate fiind strîns corelat, permeabilitatea selectivă a membranei glomerulare mai este influențată și de alți factori care intervin în procesul filtrării, printre care gradientele presiunilor hidrostatice și coloidosmotice transcapilare, fluxul plasmatic prin capilarele glomerulare etc. (8).

Ca urmare a acestor date recente nu mai corespunde nici modelul funcțional al membranei filtrante glomerulare propus de Landis și Pappenheimer (64), constituit dintr-o membrană poroasă cu pori cilindrici avînd diametrul de 70—100 Å și lungimea de 400—600 Å.

De aceea a fost propus un alt model funcțional în care sînt considerate toate componentele membranei filtrante:

— fenestrațiile endoteliale („porii"), care lasă să treacă toate macromoleculele, opunîndu-se doar trecerii elementelor figurate ale sîngelui;

— lamina rară internă, care oprește particulele mai mari de 140 Å;

— lamina densă, care nu poate fi străbătută de molecule cu diametrul mai mare de 100 Å;

— lamina rară externă, care nu pare a deține nici un rol în permeabilitatea membranei glomerulare;

— membrana diafragmatică *(filtration slit membrane)* și/sau sarcinile negative ale glicoproteinelor membranare, care ar reprezenta ultima barieră pentru moleculele cu diametrul de 70—100 Å (50).

Cantitativ filtrarea glomerulară depinde de suprafața membranei filtrante, care este evaluată la adultul normal între 1,2 și 1,5 m^2. La amfibieni suprafața de filtrare este variabilă în funcție de numărul de glomeruli funcționali, la om însă permanent toți glomerulii sînt funcționali și variabilitatea suprafeței filtrante este condiționată de numărul și lungimea de capilare funcționale din fiecare glomerul.

Prin determinarea *clearance*-ului unor substanțe care odată filtrate nu se mai reabsorb și nici nu se secretă în tubi (inulina, creatinina endogenă, manitolul etc.), s-a ajuns la concluzia că rata filtrării glomerulare la om este de aproximativ 130 ml/minut, sau 180 l/24 ore pentru ambii rinichi. Deci, din cei aproximativ 650 ml plasmă care perfuzează rinichii pe minut filtrează în medie 1/5, raportul dintre *clearance*-ul inulinic și cel al PAH, constituind fracția filtrată (0,18—0,20). Știut fiind că la un adult de 70 kg lichidele interstițiale reprezintă aproximativ 16% din greutate sau 12 l, înseamnă că acest volum filtrează glomerular de 15 ori pe zi, volumul plasmatic (aproximativ 4% din greutate) filtrează în totalitate la 25 minute, deci, de aproape 40 de ori pe zi, iar apa totală a organismului (aproximativ 45 l) este filtrată de 4 ori pe zi. Rata filtrării glomerulare prezintă variații fiziologice legate de vîrstă, sex, activitate etc. Astfel valoarea RFG este cu aproximativ 20% mai mare la bărbat (130 ± 20 ml/min) decît la femeie (115±

± 15 ml/min) pentru o suprafață corporală de 173 cm^2. Variațiile cantitative ale filtratului glomerular în funcție de vîrstă sînt redate în tabelul IV.

TABELUL IV

VARIAȚIILE CANTITATIVE ALE FILTRATULUI GLOMERULAR ÎN FUNCȚIE DE VÎRSTĂ

(REPRODUS DUPĂ C.C. DIMITRIU ȘI V. BERONIADE)

Vîrsta	Valori absolute (ml/min)	Valori corectate la 1,73 m2 suprafață corporală (ml/min)
0—15 zile	5—7	40—50
15—75 „	7—11	50—70
75—180„	11—21,5	70—96
180—1 an	13—22	94—124
Peste 1 an	Valorile adultului	id.

Valoarea ratei de filtrare a unui glomerul izolat (SNFR) este de $65 \times \times 10^{-6}$ ml/min.

Din formula:

$$SNFR = KF \times PF$$

în care

KF = coeficientul de filtrare al membranei
PF = presiunea efectivă de filtrare

se poate calcula valoare coeficientului KF.

După Brenner KF $= 13 \times 10^{-6}$ml/min/mm Hg, valoare mult superioară celei din alte capilare, explicînd faptul că rata filtrării glomerulare se menține ridicată cu toate că presiunea efectivă de filtrare este mică (8).

Corelațiile dintre coeficientul de filtrare, suprafața membranei și permeabilitatea ei hidrostatică sînt exprimate în formula:

$$KF = kf \times S$$

în care:

S = suprafața membranei
kf = permeabilitatea hidrostatică a membranei

Presiunea efectivă de filtrare

Procesul ultrafiltrării glomerulare este rezultatul, la nivelul capilarelor glomerulare, a acțiunii forțelor Starling, care controlează schimburile lichidiene la nivelul tuturor capilarelor din organism și se datorează diferenței dintre presiunea hidrostatică și suma presiunilor coloidosmotică și intracapsulară. Relațiile dintre aceste presiuni pot fi exprimate în formula (8):

$$Jv = K(\Delta P - \Delta\Pi) \text{ sau } = K(P_{GC} - Pt) - (\Pi_{GC} - \Pi t)$$

în care:

Jv = rata locală a ultrafiltrării,
K = constanta de permeabilitate hidrostatică efectivă a peretelui capilar,
P_{GC} și P_t = presiunile hidrostatice intracapilară și intracapsulară,
Π_{GC} și Π_t = presiunile coloidosmotice ale lichidelor intraglomerulare și intracapsulare.

Presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare

Presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare, unica forță care stimulează ultrafiltrarea plasmei, are valorile cele mai ridicate comparativ cu valorile tuturor celorlalte capilare din organism, indiferent de metoda utilizată pentru măsurarea ei. Prin suspendarea funcțiilor tubulare, consecutiv intoxicației cu substanțe care blochează oxidările celulare — situație în care urina definitivă are aceeași compoziție chimică cu urina primară și densitatea egală cu cea plasmatică —, precum și prin metoda sistării fluxului urinar *(stop-flow)*, s-a ajuns la concluzia că presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare ar reprezenta aproximativ 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice, avînd valori de 70—75 mm Hg. Nivelul ridicat al presiunii din capilarele glomerulare a fost atribuit unor caracteristici anatomice ale irigației renale și anume: emergenței arterelor renale din aortă la un nivel

superior și aproape perpendicular, diametrului mare și lungimii reduse a acestor artere, calibrului diferit al arteriolelor glomerulare, cel puțin la glomerulii corticali a căror arteriolă aferentă are calibrul cu 10% mai mare comparativ cu cel al arteriolei eferente și, în sfîrșit, interpunerii rețelei capilarelor glomerulare între două arteriole.

Măsurarea directă a presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare, efectuată recent la mamifere care au un număr crescut de glomeruli la suprafața rinichiului (sușa mutantă de șobolani Wistar și o specie de maimuțe), a arătat valori mult mai mici comparativ cu cele calculate pe baza metodelor indirecte. Presiunea în capilarele glomerulare la speciile investigate s-a dovedit a avea valori medii de 45 mm Hg, deci aproximativ 40% din valoarea presiunii medii din aortă (115 mm Hg), ulterior acumulîndu-se dovezi că valori asemănătoare ar fi prezente și la alte mamifere și la om (7) (8). Se admite că nivelul presiunii hidrostatice se menține fără modificări pe toată lungimea capilarului glomerular (11), atît din cauză că scăderile presiunii axiale produse prin scurgerea sîngelui prin rețeaua capilarelor glomerulare sînt extrem de mici, cît și datorită intervenției mecanismelor de autoreglare (fig. 28).

Presiunea coloidosmotică (oncotică)

Presiunea coloidosmotică (oncotică), exercitată de către proteinele plasmatice și în special de albumine, răspunzătoare pentru aproximativ 80% din valoarea totală, acționează în sens opus presiunii hidrostatice, opunîndu-se filtrării plasmei. Valoarea presiunii coloidosmotice se modifică de-a lungul capilarului glomerular, ca urmare a filtrării unei anumite cote de lichide electrolitice prin membrana glomerulară. Determinările efectuate la șobolani au arătat că nivelul proteinelor plasmatice crește de la 5—6 g/100 ml în plasma din arteriola aferentă la 8—9 g/100 ml în plasma din arteriola eferentă. Consecutiv va crește presiunea coloidosmotică de la valoarea medie de 20 mm Hg, la capătul proximal al capilarului glomerular, la 35

Sediul capilarului glomerular	P_{GC}	P_T	Π_{GC}	P_{UF}
	(mmHg)			
Capăt aferent	45	10	20	15
Capăt eferent	45	10	35	0

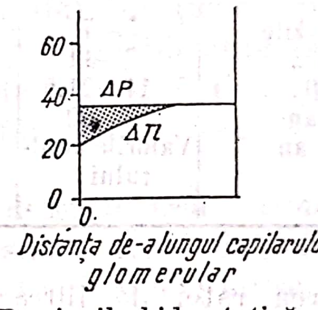


Fig. 28 — Presiunile hidrostatică și coloidosmotică de-a lungul unui capilar glomerular idealizat la șobolan. $\Delta P = P_{GC} - P_t$ și $\Delta\Pi = \Pi_{GC} - \Pi t$, în care P_{GC} și P_t sînt presiunile hidrostatice din capilarul glomerular și capsula Bowman și Π_{GC} și Πt sînt presiunile coloidosmotice corespunzătoare (după Brenner M., Bayliss și Deen, 1977).

mm Hg la capătul distal. Deoarece nivelul presiunii hidrostatice practic nu se modifică de-a lungul capilarului glomerular, procesul ultrafiltrării este menținut pînă ce prin creșterea progresivă a presiunii coloidosmotice presiunea efectivă de filtrare devine zero.

Presiunea intracapsulară

Presiunea intracapsulară (din spațiul delimitat de cele două foițe ale capsulei Bowman) acționează în același sens cu presiunea coloidosmotică, opunîndu-se filtrării. Valoarea presiunii intracapsulare nu a fost determinată la om, dar la alte mamifere (șobolani, maimuțe) s-a dovedit că este de 10—12 mm Hg. În condiții fiziologice presiunea intracapsulară influențează

rata filtrării glomerulare doar într-o măsură redusă, dar în cazul unor obstacole pe căile de scurgere a urinii devine un factor care poate reduce ultrafiltrarea pînă la sistarea completă.

Presiunea coloidosmotică a proteinelor din urina capsulară

Presiunea coloidosmotică a proteinelor din urina capsulară este neglijabilă, deoarece cantitatea de proteine care străbate în condiţii fiziologice filtratul glomerular este minimă. Doar în cazul unor leziuni glomerulare, care permit filtrarea unor cantităţi variate de proteine, presiunea coloidosmotică a urinii primitive creşte corespunzător cu nivelul proteinuriei, stimulînd procesul ultrafiltrării.

Pentru a avea loc ultrafiltrarea glomerulară este necesar să existe o presiune efectivă de filtrare (PEF), rezultată prin diferenţa dintre presiunea hidrostatică — principala forţă care stimulează procesul — şi suma presiunilor antagoniste (presiunea coloidosmotică + presiunea intracapsulară). Clasic se admite că valoarea PEF, determinată prin metodele indirecte menţionate, ar fi cuprinsă între 35—40 mm Hg. Între anumite limite ale presiunii arteriale sistemice (100—200 mm Hg) PEF nu se modifică graţie intervenţiei mecanismelor de autoreglare a irigaţiei renale (a se vedea capitolul respectiv), dar în afara acestor limite PEF este influenţată de nivelul presiunii arteriale sistemice. Astfel, atunci cînd presiunea sistolică scade sub 100 mm Hg scade şi filtrarea glomerulară, dar fracţia filtrată scade şi mai rapid, dovadă că filtrarea glomerulară diminuă mai repede decît fluxul sanguin renal; de asemenea, creşterile presiunii arteriale sistemice peste 200 mm Hg determină creşteri ale presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare, însoţite de creşteri mai mici ale filtrării glomerulare comparativ cu augmentările fluxului sanguin renal, dovadă a diminuării uşoare a fracţiei filtrate. La om se admite că diminuările presiunii arteriale sistemice sub 60 mm Hg — presiune arterială critică — provoacă scăderi ale presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare sub 35 mm Hg (valoare calculată pe baza metodelor indirecte), nivel la care încetează filtrarea glomerulară.

Cercetările recente menţionate anterior modifică anumite aspecte ale concepţiei clasice. Conform metodelor indirecte de determinare, presiunea efectivă de filtrare descreşte de la capătul proximal la cel distal al capilarului glomerular de la 45 la 30 mm Hg şi, ca urmare, egalizarea presiunilor antagoniste care prin diferenţa lor menţineau filtrarea — echilibrul de filtrare — ar avea loc la nivelul arteriolei eferente. Măsurarea directă a presiunilor care acţionează la nivel glomerular a demonstrat însă că presiunea efectivă de filtrare este mult mai mică, fiind doar de aproximativ 15 mm Hg la capătul proximal al capilarului glomerular şi, ca urmare, egalizarea presiunilor antagoniste se realizează chiar în capilar, care nu participă în întregime la procesul filtrării, existînd o „rezervă de filtrare" . Rata filtrării glomerulare apare deci a fi limitată şi a depinde de fluxul plasmatic glomerular. Cercetări efectuate pe şobolani cu volumul expandat prin perfuzie de plasmă, au demonstrat un paralelism între fluxul sanguin renal şi rata filtrării glomerulare.

Din formula:

$$FG = KF \cdot PEF$$

reiese că filtrarea glomerulară (FG) depinde direct de variaţiile presiunii efective de filtrare (PEF), aceasta la rîndul ei, fiind funcţie de debitul sanguin renal şi independentă de diferenţa dintre presiunile hidrostatice intracapilară şi intracapsulară ($P_{GC}-P_t$), deoarece coeficientul de filtrare al membranei (KF) nu se modifică. Dacă

în condiţii normale PEF este de 4—6 mm Hg, la şobolanii cu expandare volemică ajunge la 8—10 mm Hg. Variaţiile PEF depind deci de diferenţa dintre presiunile oncotice intraglomerulară şi intracapsulară ($\Pi_{GC}-\Pi_t$), a cărei curbă se aplatizează pe măsură ce creşte fluxul sanguin renal. Astfel punctul la care se realizează echilibrul de filtrare se deplasează progresiv de-a lungul capilarului spre capătul eferent pe măsură ce creşte fluxul sanguin renal şi, ca urmare, creşte suprafaţa capilară care participă la procesul filtrării. Desigur că un rol deosebit de important în procesul ultrafiltrării glomerulare deţin şi proprietăţile morfofuncţionale ale capilarului glomerular, a cărui permeabilitate este de 100—1 000 ori mai mare decît a celorlalte capilare din organism.

Nu se poate încă afirma dacă aceste date recente au o valabilitate generală, pentru că nu se ştie încă dacă suprafaţa glomerulilor superficiali renali (tabelul V), care au servit ca material de

TABELUL V

VALORILE PRESIUNILOR GLOMERULARE CALCULATE PRIN METODA STOPĂRII FLUXULUI URINAR ŞI DETERMINATE DIRECT

Presiunea	Metoda stopului urinar (mm Hg)		Metoda debitului continuu (mm Hg)	
	Arteriola aferentă	Arteriola eferentă	Arteriola aferentă	Arteriola eferentă
Presiunea hidrostatică din capilare	75	75	45	45
Presiunea hidrostatică din capsula Bowman	10	10	10	10
Presiunea oncotică din capilare	20	35	20	35
Presiunea oncotică din capsula Bowman	0	0	0	0
Presiunea efectivă de filtrare	45	30	15	0

studiu, au aceeaşi permeabilitate mare ca aceea a glomerulilor din restul rinichiului, după cum nu se ştie nici dacă există diferenţe între specii sau între suşele de animale; ar fi interesant de studiat şi atingerea echilibrului de filtrare în cazul unor lezări glomerulare însoţite de scăderi ale ratei filtrării glomerulare, deoarece dacă echilibrul este atins înseamnă că scăderea RFG este datorată diminuării fluxului sanguin renal, iar dacă echilibrul nu este atins cauza este diminuarea suprafeţei filtrante a capilarului glomerular (29).

Mecanismele filtrării glomerulare

Pentru aplicarea procesului de filtrare moleculară, care are loc la nivel glomerular, au fost propuse două ipoteze generale: cea a porilor şi cea a difuziunii.

Ipoteza porilor, cea mai acceptată actualmente, dezvoltată şi matematizată de Pappenheimer (64), se bazează pe concepţia că filtrarea ar avea loc printr-o membrană cu pori cilindrici de dimensiuni fixe (diametrul 70—100 Å şi lungimea 400—600 Å), care permit transportul liber al apei şi substanţelor micromoleculare în soluţie plasmatică, dar nu pot fi străbătuţi de proteine şi alte macromolecule plasmatice. Au fost calculate dimensiunile limitante, rata şi cantitatea de proteine care pot străbate pereţii capilarelor glomerulare perforaţi de asemenea pori. Conform ipotezei porilor filtrarea este mecanismul cel mai important de transfer al proteinelor prin peretele capilar, deşi nu se ignoră complet nici rolul difuziunii, deoarece se admite că prezenţa şi concentraţia unei proteine sau macromolecule în capsula Bowman nu depind numai de dimensiunile porilor membranei ci şi de coeficientul de difuziune.

Ipoteza difuziunii, propusă mai ales deoarece mecanismul filtrării nu poate explica în totalitate cantitatea imensă de lichide electrolitice care sînt transferate zilnic la nivel glomerular, consideră că transportul lichidelor plasmatice în capsula Bowman s-ar face

printr-un perete capilar a cărui membrană bazală ar fi constituită dintr-un gel continuu, hidratat, lipsit de pori, dar conţinînd fibrile intreţesute sub forma unei reţele. Acest gel se îmbibă cu apă şi permite, pe întreaga sa suprafaţă, trecerea atît a apei şi a substanţelor micromoleculare dizolvate (electroliţi, glucoză, uree etc.), cît şi a proteinelor şi macromoleculelor. Factorul determinant al difuziunii este gradientul de concentraţie al substanţelor respective de o parte şi de cealaltă a membranei filtrante, în timp ce presiunea hidrostatică intracapilară, deşi importantă, se consideră a avea doar un rol secundar. Conform acestei ipoteze se admite că toţi constituenţii plasmatici pot străbate membrana filtrantă inclusiv proteinele şi macromoleculele, difuziunea fiind cu atît mai rapidă cu cît moleculele sînt mai mici şi cu atît mai lentă cu cît sînt mai mari. Deşi nu este clar rolul factorilor care favorizează sau se opun transferului proteinelor prin filtrul glomerular, *clearance*-ul diverselor proteine se apropie de zero, pe măsura creşterii dimensiunilor lor moleculare şi a scăderii coeficientului lor de difuziune.

Cele două mecanisme — filtrarea şi difuziunea — în condiţii fiziologice se completează, opoziţia lor intrînd în discuţie numai atunci cînd se încearcă să se localizeze bariera restrictivă la nivel molecular.

Reabsorbţia şi secreţia tubulară

Ultrafiltratul din capsula Bowman — urina primară —, suferă profunde modificări cantitative şi calitative în timpul cît străbate diversele segmente tubulare, prin procese de reabsorbţie şi secreţie transformîndu-se în urină finală. Aceste prelucrări ale ultrafiltratului sînt absolut necesare, deoarece prin procesul ultrafiltrării au traversat membrana glomerulară o serie de substanţe utile organismului (glucoză, aminoacizi, Na^+, K^+, Ca^{2+} şi mai ales apă) care trebuie recuperate, iar alţi constituenţi plasmatici au fost eliminaţi în cantităţi insuficiente (fostfaţii, H^+, unele substanţe străine etc.). La nivelul tubilor au loc deci procese extrem de active, bidirecţionale, unii constituenţi ai ultrafiltratului fiind reabsorbiţi, alţii fiind adăugaţi prin secreţie şi, în sfîrşit, alţii fiind iniţial reabsorbiţi şi apoi secretaţi. Cunoştinţele despre soarta fiecărui constituenal ultrafiltratului glomerular în timpul străbaterii tubului, au fost căpătate pe baza stuluidiu *clearance*-urilor diferitelor substanţe şi mai ales direct cu ajutorul micropuncţiilor şi a microperfuziilor efectuate la diferite niveluri tubulare (fig. 29).

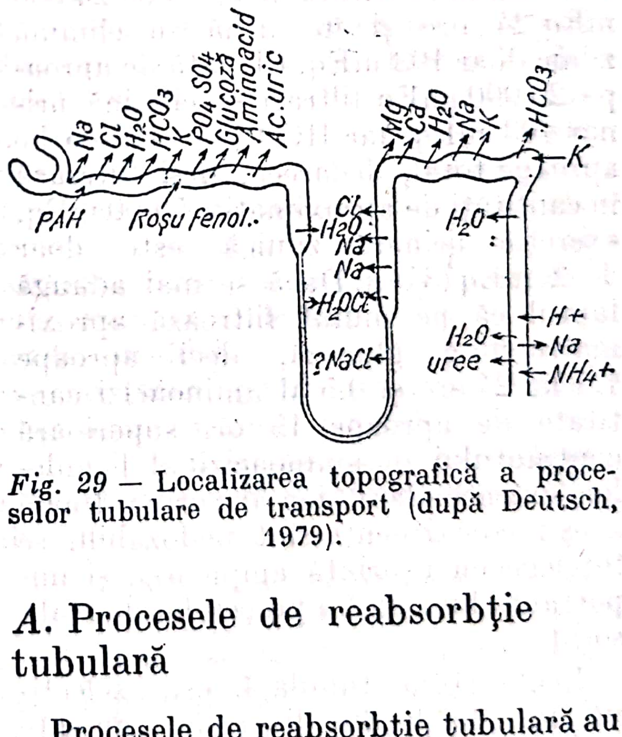


Fig. 29 — Localizarea topografică a proceselor tubulare de transport (după Deutsch, 1979).

A. Procesele de reabsorbţie tubulară

Procesele de reabsorbţie tubulară au o importanţă cantitativă imensă, graţie lor putîndu-se menţine homeostazia hidro-electrolitică şi a altor constituenţi importanţi ai plasmei. Este suficient să reamintim că prin ultrafiltrare ajung zilnic în tubi aproximativ

180 l lichide, cantitate de 4 ori mai mare decît întreg conținutul hidric al organismului, de 15 ori superioară volumului lichidelor extracelulare și de 60 de ori celor plasmatice. Dacă această cantitate imensă de lichide nu ar fi reabsorbită, în 25 minute s-ar pierde întreaga cantitate de plasmă (25). În tubi are însă loc o reabsorbție rapidă și aproape totală a lichidelor ultrafiltrate, astfel încît de la cei 125 ml/minut, valoarea ultrafiltratului glomerular, în ansa Henle ajung numai 45 ml/min, în tubul contort distal 25 ml/min, în cel colector 12 ml/min și în vezică doar 1 ml/min, din aceste cifre reieșind că în tubul proximal s-au reabsorbit 65% din lichidele ultrafiltrate, în ansa Henle 15%, în tubul distal 10%, în canalul colector 9,3%, astfel încît urina definitivă reprezintă doar 0,7% din cantitatea filtrată (34a.) Reabsorbția principalilor ioni plasmatici este de asemenea masivă, Na^+ filtrează în cantitate de aproape 24 000 mEq/24 ore și în urină se elimină zilnic doar 103 mEq, Cl^- față de aproape 20 000 mEq/filtrați se elimină urinar 103 mEq, iar HCO_3^- se reabsoarbe aproape total, deoarece, deși filtrează în cantități de aproximativ 5 000 mEq, excreția urinară zilnică este doar de 2 mEq (34a.). Dacă se mai adaugă faptul că pe minut filtrează aproximativ 1 g glucoză, deci aproape 1,5 kg/24 ore și 0,5 M aminoacizi cantitate de aproape 15 ori superioară conținutului în aminoacizi al lichidelor extracelulare, iar în urina finală acești constituenți sînt nedozabili, se înțelege cu ușurință amploarea și importanța biologică a proceselor de reabsorbție.

Reabsorbția tubulară este selectivă, în celulele din diversele segmente ale tubului existînd mecanisme specifice care reabsorb un anumit constituent al ultrafiltratului, rata reabsorbției fiind condiționată de cantitatea filtrată și de necesitățile organismului. Procesele de reabsorbție necesită deci intervenția unor mecanisme celulare complexe, unele realizîndu-se cu consum energetic, altele pe baza unor mecanisme fizico-chimice neconsumatoare de energie.

Transportul constituenților ultrafiltratului din lumenul tubular în celulele epiteliale tubulare și din acestea în vasele capilare peritubulare, se face activ sau pasiv și, uneori, prin intervenția unor mecanisme speciale.

Transportul activ

Transportul activ este guvernat de activități biologice, se efectuează contra unor gradienți de concentrație sau electrici și de aceea necesită un consum de energie — caracteristică definitorie — furnizată prin desfacerea legăturilor fosfat macroergice ale ATP. Degradarea ATP furnizează energia necesară pentru constituirea și/sau disocierea complexului dintre substanța de transportat și cărăuș. Necesitînd un consum de energie (și de O_2) transportul activ poate fi abolit de anumiți inhibitori metabolici (cianuri, fluorizină, hipoxie etc.), precum și de factori care deprimă metabolismul (refrigerație, narcotice etc.). Deoarece se presupune că transportul activ se realizează grație unui transportor (cărăuș) membranar, care are o mare afinitate pentru substanța respectivă pe o față a membranei și o afinitate redusă pe cealaltă față, mecanismele transportului activ sînt limitate și prezintă fenomene de competiție, obișnuit nefiind specifice unei substanțe ci unui grup de substanțe asemănătoare din punct de vedere biochimic. În general se admite că energia produsă de metabolismul celular se poate suma algebric cu energia gradientului de potențial electrochimic, prima deținînd însă rolul principal în furnizarea energiei necesare transportului activ (19).

Transportul activ se poate realiza prin două modalităţi şi anume: limitat de o capacitate maximă de transport (Tm), sau limitat de un gradient de concentraţie şi de timpul de contact dintre lichidul intratubular şi celulele epiteliale tubulare.

1. *Reabsorbţia activă limitată de Tm* este caracterizată prin faptul că procesul are o capacitate maximă pe unitatea de timp, condiţionată de cantitatea de transportor disponibil. Conform ipotezei emisă de Shannon substanţa de transportat contractă o legătură pe faţa luminală a celulelor tubulare cu transportorul, formînd un compus intermediar care se desface după introducerea substanţei în celulă şi cărăuşul îşi reia funcţia, iar substanţa difuzează la polul opus al celulei în capilarele peritubulare. Termenul de cărăuş membranar *(membrane carrier)*, deşi este actualmente unanim acceptat, „acoperă fin ignoranţa noastră", deoarece încă nu a fost izolat şi studiat. Posibilităţile de transport ale sistemului sînt limitate de conţinutul celular în cărăuşi, precum şi de activitatea sistemelor enzimatice care realizează încărcarea şi descărcarea substanţei, direct accelerînd reacţia şi indirect eliberînd energia necesară formării şi desfacerii complexului intermediar.

Caracteristica esenţială a acestui tip de sistem de transport transtubular este că pe unitatea de timp cantitatea transportată nu poate depăşi o anumită valoare — capacitatea maximă de reabsorbţie (Tm) — , indiferent de rata filtrării glomerulare şi de concentraţia substanţei de reabsorbit în ultrafiltrat. Această capacitate maximă de transport are o valoare caracteristică pentru fiecare substanţă reabsorbită şi depinde de viteza de acces a substanţei transportate la cărăuş, numărul limitat de locuri reactive disponibile, rezerva energetică celulară etc. Obişnuit capacitatea maximă de reabsorbţie a substanţelor transportate activ este de 2—3 ori mai mare decît cantitatea care filtrează la o concentraţie plasmatică normală (25) şi de aceea aceste substanţe nu sînt prezente în urină. Creşterea concentraţiei plasmatice a substanţelor reabsorbite prin acest tip de mecanisme active, atunci cînd depăşeşte capacitatea maximă de reabsorbţie („pragul renal") este urmată de apariţia substanţelor respective în urină. Exemplul clasic este al glucozei, care pînă la o concentraţie de 180 mg/100 ml se reabsoarbe total, iar la concentraţii superioare începe să apară în urină, concentraţia sa urinară crescînd progresiv pînă la aproximativ 350 mg/min, cînd cantitatea reabsorbită este maximală, deci, a atins Tm (a se vedea şi „Reabsorbţia glucozei").

Mecanismul de transport limitat de Tm se admite că este caracteristic pentru: glucoză, proteine şi aminoacizi, anumiţi acizi organici ai ciclului Krebs, acidul uric, unele vitamine (C şi B_{12}), fosfaţi anorganici, sulfaţi etc., putîndu-se stabili chiar o localizare topografică a lor de-a lungul tubului (fig. 29). Se admite existenţa unor cărăuşi şi a unor sisteme enzimatice specifice pentru fiecare dintre aceste substanţe (transport specific), dar şi existenţa unor cărăuşi şi a unor sisteme enzimatice pentru substanţe înrudite biochimic (transport competitiv), iar recent s-a demonstrat şi existenţa unor sisteme capabile de transport în ambele sensuri (reabsorbţie şi secreţie), sensul depinzînd de condiţiile de moment (transport cuplat).

2. *Reabsorbţia activă limitată de gradiente de concentraţie* între lichidul intratubular şi celula tubulară sau mediul peritubular se face tot activ, energia fiind cheltuită pentru menţinerea acestor gradienţi şi diferă de tipul precedent prin faptul că substanţa transportată nu este strict limitată de saturaţia transportorului, ci de raporturile dintre aceşti gradienţi.

Acest tip de transport activ tubular stă la baza reabsorbţiei principalilor ioni extracelulari (Na^+, Cl^-, HCO_3^- etc.). Factorul limitant a reabsorbţiei Na^+ este gradientul maxim dintre lichidul intratubular şi mediul intracelular, iar în cazul HCO_3^- factorul limitant este debitul de secreţie şi gradientul de concentraţie maximal al H^+ în lichidul intratubular.

Transportul pasiv

Transportul pasiv se realizează de-a lungul unor gradienţi fizico-chimici (hidrostatici, oncotici, osmotici, de concentraţie) sau electrochimici, fără consum de energie, nu este limitat, nu prezintă fenomene de competiţie şi se poate efectua pe baza următoarelor modalităţi:

— *debit urinar masiv (bulk flow)*, situaţie în care reabsorbţia apoasă intensă antrenează cu ea şi electroliţi fără nici o selecţie (25);

— *gradient de concentraţie:* substanţa trece dintr-o zonă unde concentraţia este mai mare într-altă zonă unde concentraţia este mai redusă; de exemplu ureea şi alte substanţe lipsite de sarcină electrică, în urma reabsorbţiei apei realizează un gradient de concentraţie între lichidele din tub şi cele din vase, care are ca urmare difuzarea pasivă a acestor substanţe în sînge, cantitatea reabsorbită depinzînd de: permeabilitatea membranei celulare pentru respectiva substanţă, solubilitatea în lipoproteinele membranare etc.;

— *gradient electric:* membranele celulelor tubului proximal au la polul luminal un potenţial de —20 mV şi intracelular un potenţial de —70 mV, iar lichidele din spaţiul interstiţial peritubular un potenţial O mV, de aceea se stabileşte un gradient electric transtubular de aproximativ —50 mV între lumenul tubului şi interiorul celulei tubulare cu negativitate la interior şi un gradient de —70 mV între interiorul celulei tubulare şi lichidele peritubulare cu negativitatea de asemenea în interiorul celulei; după alţi autori gradientul electric ar fi de —20 mV la nivelul tubului proximal şi de —50 mV la nivelul tubului distal. Aceşti gradienţi electrici au o importanţă deosebită în transportul pasiv al ionilor, favorizînd pătrunderea în celule a cationilor şi opunîndu-se expulziei lor spre lichidele interstiţiale;

— *gradient oncotic transtubular:* lichidele tubulare conţinînd doar cantităţi minime de proteine realizează un gradient cu presiunea oncotică din capilarele peritubulare (postglomerulare) care este relativ ridicată;

— *gradientul osmotic* acţionează în cazul reabsorbţiei Na^+ (a se vedea acest subcapitol); în schimb, nu se poate vorbi de existenţa unui gradient al presiunilor hidrostatice între lumenul tubular şi capilarele peritubulare.

Transportul pasiv nu necesită un consum direct de energie, dar menţinerea gradienţilor de concentraţie şi de potenţial electric la valori care să permită difuziunea substanţelor din lichidul tubular necesită un consum energetic important. Deci clasificarea mecanismelor tubulare de transfer în active şi pasive este doar schematică şi în fond ireală. Mecanismele transportului pasiv intervin în special în reabsorbţia a 3 constituenţi principali ai ultrafiltratului: apa, ureea şi Cl^-.

Mecanismele speciale

Mecanismele speciale sînt reprezentate de difuziunea neionică şi difuziunea facilitată.

1. *difuziunea neionică* constă în transformarea unei anumite substanţe neionizată, deci uşor difuzibilă prin membrane, după transfer, într-o formă ionizată şi deci nedifuzibilă, astfel

existînd permanent un gradient de concentrație care favorizează difuziunea pasivă a formei neionizate. Acest mecanism acționează în cazul unor baze slabe, ca de exemplu NH_3 care, captînd în lumenul tubular un H^+, se transformă în ionul amoniu (NH_4^+) nedifuzibil, sau în cazul acizilor slabi (acid salicilic, fenobarbital etc.) care difuzează în lumenul tubular și, în anumite condiții de pH, se unesc cu un H^+. Difuziunea neionică poate funcționa atît în sensul reabsorbției unei substanțe cît și în sensul secreției ei pasive;

2. *difuziunea facilitată* este caracterizată prin faptul că o anumită substanță care se absoarbe pasiv, deci fără consum energetic, reacționînd reversibil cu un anumit constituent al membranei celulare, se reabsoarbe mai ușor.

B. Procesele de secreție tubulară

Procesele de secreție tubulară se realizează prin mecanisme asemănătoare celor ale reabsorbției, dar acționează în sens opus, transportînd anumite substanțe din lichidele peritubulare în lumenul tubular, ca urmare aceste substanțe avînd în urină un *clearance* superior celui al inulinei. Faptul că multe din substanțele secretate străine organismului dar netoxice (hipuratul, glucuronații etc.) sînt eliminate și prin filtrare glomerulară, iar alte substanțe de importanță fiziologică sînt secretate numai dacă ating concentrații plasmatice crescute (creatinina), ridică problema utilității și importanței biologice a secreției (65). Mecanismele secretorii tubulare au apărut și s-au dezvoltat indubitabil în vederea apărării organismului de substanțe cu mare toxicitate pătrunse eventual în organism, deși intervenția lor contribuie la eliminarea mai rapidă și a unor substanțe străine organismului dar netoxice (PAH, roșu fenol, penicilină etc.).

Mecanisme secretorii implicate în transportul unor substanțe din lichidele peritubulare în lichidul tubular, sînt de asemenea active și pasive, diferențele între ele fiind mai mult de ordin cantitativ decît calitativ.

Secreția activă

Secreția activă se face împotriva unor gradienți electrochimici, de aceea necesită un consum permanent de energie și poate fi de mai multe tipuri, unele limitate de Tm, altele de gradienți de concentrație, acestora adăugîndu-li-se eventual și un mecanism special pentru secreția EDTA (65).

1. *Secreția activă limitată de Tm* este implicată în eliminarea urinară a acizilor și bazelor organice puternice și a EDTA. Procesul este considerat similar celui al reabsorbției active limitată de Tm, în sensul că substanța de secretat se combină cu o moleculă transportoare din celulă la nivelul membranei peritubulare, formînd un complex, care se va disocia la nivelul membranei luminale. Afinitatea substanței secretate pentru cărăuș este ridicată, iar rata formării complexului este mai rapidă decît aceea a disocierii lui. Atunci cînd concentrația sanguină a substanței de secretat este ridicată, sistemul secretor celular este complet saturat și rata secreției depinde de viteza scindării complexului la nivelul polului luminal al celulei tubulare. Pentru secreția PAH și a acidului uric s-a propus și o altă ipoteză, potrivit căreia procesul secretor celular ar evolua în două etape, în prima intervenind un transport activ, mediat de un transportor situat la nivelul membranei peritubulare, care determină acumularea intracelulară a substanței de secretat, iar în etapa următoare substanța ar difuza în lumen pe baza gradientului de concentrație. În cadrul proceselor secretorii active limi-

tate de Tm s-a demonstrat de asemenea o competiţie pentru un transportor comun, unele substanţe (PAH, Diodrast) avînd o afinitate mai mare decît altele (roşu fenol). Procesele secreţiei active necesită un consum permanent energetic şi ca urmare sînt blocate atît de substanţele care inhibă metabolismul energetic şi formarea compuşilor macroergici (cianuri, arseniaţi, azide, DNP etc.), cît şi de refrigeraţie şi anoxie; în schimb piruvatul, lactatul, acetoacetatul, succinatul, α-cetoglutaratul, fumaratul şi unii aminoacizi (glicina, alanina, glutamina etc.), care activează sinteza compuşilor macroergici, stimulează şi procesele de secreţie activă tubulară.

Secreţia activă limitată de Tm este mecanismul prin care se elimină în urină un grup heterogen de substanţe în majoritate, dar nu în totalitate, acizi carboxilici şi sulfonici, printre care: roşul fenol, sulfonftaleina, acidul hipuric şi β-aminohipuric (PAH), penicilina, clorotiazida, o serie de glucuronaţi şi esteri sulfurici, diverse sulfamide acetilate şi substanţele de contrast utilizate în radiologie (Diodrast, Uroselectan, Topax, Teoiopax, Skiodan etc.). Prin acelaşi sistem s-ar secreta şi creatinina, deşi există argumente pe baza cărora se poate susţine şi secreţia ei prin mecanisme caracteristice transportului bazelor organice. Sediul procesului secretor este exclusiv tubul proximal, pentru unii acizi organici fiind stabilită la om şi valoarea Tm şi anume: $T_{mPAH} = 80$ mg/min, $T_{m\,DIODRAST} = 57$ mg iod/min, $T_{m\,roşu\,fenol} = 36$ mg/min etc., aceste determinări servind ca indicatori cantitativi ai masei tubilor proximali. Secreţia acizilor graşi liberi (AGL) ridică probleme speciale, deoarece ei sînt în general legaţi de albumina plasmatică şi, deci, nu filtrează glomerular, întreaga cantitate de AGL utilizată de către rinichi intrînd în celulele tubulare prin membrana antiluminală. Mecanismele de secreţie a acizilor organici ar fi comune cu cele care asigură pătrunderea sau legarea AGL în celulele tubilor proximali, dovadă fiind inhibiţia competitivă a secreţiei PAH sub influenţa unor acizi graşi.

Secreţia activă limitată de Tm este de asemenea mecanismul prin care se elimină tubular baze organice puternice, printre care: guanidina, metilguanidina, tiamina, colina, histamina, piperidina, N-metilnicotinamida şi o serie de substanţe sintetice, ca de exemplu: tetraetilamoniu (TEA), tetrametilamoniu (TMA), tetrabutirilamoniu (TBA), trimetiletilamoniu, mepiperfenidol (Darstin), tolazolin (Priscolin), hexametoniu etc. Sediul procesului secretor este tot tubul proximal, iar mecanismul de transport este similar celui descris anterior, dar este independent biochimic şi funcţional de acesta. Determinarea valorii Tm acestor baze este mai dificilă, deoarece din cauza efectelor toxice puternice nu se pot administra doze care să realizeze Tm. S-a demonstrat de asemenea existenţa unei competiţii pentru transportor, precum şi necesitatea aprovizionării energetice permanente, dependentă de desfacerea legăturilor macroergice. Dar secreţia bazelor organice puternice nu necesită mecanismul oxidativ dependent de ciclul acizilor tricarboxilici, deoarece adăugarea acetatului, piruvatului sau lactatului nu intensifică secreţia lor, iar malonatul şi fluoroacetatul — substanţe care afectează puternic ciclul Krebs — nu influenţează secreţia acestor substanţe.

Secreţia EDTA (etilendiaminotetraacetat), anion cu acţiune chelantă asupra calciului ionic plasmatic, se realizează de către un sistem independent neafectat de administrarea acizilor puternici organici (PAH, Diodrast etc.). Administrat parenteral, EDTA se elimină rapid în urină (6 ore) în propor-

ție de 95—98%, ca urmare a filtrării glomerulare și a secreției tubulare, avînd un *clearance* de 4 ori superior celui al inulinei.

2. *Secreția activă limitată de concentrație* se realizează împotriva unui gradient de concentrație, cu cheltuială de energie, iar cantitatea de substanță secretată nu depinde de saturația unei molecule transportoare, atît sensul cît și viteza și amploarea secreției fiind determinate de gradienți electrochimici menținuți cu consum energetic. Acest mecanism este propriu secreției tubulare de H^+, care are loc pe toată lungimea tubului, dar cu anumite particularități regionale. Astfel, în tubul proximal se transportă mari cantități de H^+ din celulele tubulare în lumen împotriva unui gradient de concentrație mic (sub 0,4 U. pH), în schimb, în tubii colectori se transportă mici cantități de H^+ împotriva unui mare gradient de concentrație depășind 3 U. pH. Cu toate acestea nici în acidozele severe pH urinar nu poate coborî sub 4,4, comparativ cu cel plasmatic de 7,4, ceea ce dovedește că gradientul maxim stabilit între sînge și urină nu depășește 1/1 000 (65). S-a demonstrat însă că tubii renali pot secreta mari cantități de H^+ dacă crește concentrația lor celulară și dacă gradientul transtubular este menținut la valori scăzute (a se vedea capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei echilibrului acido-bazic“).

Secreția pasivă

Secreția pasivă implică transportul în sensul gradienților de concentrație și electrici și de aceea nu necesită un consum energetic direct. Aceste mecanisme intervin în secreția K^+ (a se vedea „Reabsorbția și secreția K“) și a bazelor și acizilor slabi.

Bazele slabe cum ar fi: chinina, chinacrina, clorochina, procaina, roșul neutru, amoniacul etc. sînt secretate prin difuziune pasivă din celulele tubulare în lumen, unde captează H^+. Celulele tubulare sînt permeabile pentru bazele slabe nedisociate datorită solubilității lor și sînt impermeabile pentru formele lor cationice. Atît timp cît urina are un pH mai acid decît plasma și lichidele peritubulare (pH—7,4), va exista un gradient electric care favorizează transportul bazelor nedisociate din spre lichidele peritubulare spre lumen. În schimb, dacă urina devine alcalină (prin administrare de $NaHCO_3$ sau de acetazolamidă), rata secreției acestor baze diminuă, iar cînd pH ajunge la 8 se schimbă chiar sensul transportului. Dacă pH urinar este scăzut rata difuziunii pasive a bazelor nedisociate este puțin afectată de debitul urinar, dar atunci cînd pH urinar scade ușor sub cel al sîngelui, rata difuziunii devine dependentă direct proporțional de debitul urinar. Secreția bazelor slabe are loc de-a lungul întregului nefron, dar intensitatea maximă este în tubii distali unde există și cel mai mare gradient de H^+.

Acizii slabi nedisociați (acid salicilic, fenobarbital etc.) sînt secretați de asemenea în lumenul tubular prin difuziune pasivă și, în condițiile unei urini alcaline se disociază, devenind anioni, pentru care membranele celulelor tubulare sînt impermeabile. Obișnuit urina fiind ușor acidă, difuziunea pasivă a acizilor slabi este mult mai redusă comparativ cu cea a bazelor slabe. De altfel în urina acidă *clearance*-urile acidului salicilic și al fenobarbitalului sînt inferioare *clearance*-ului inulinic, indicînd o reabsorbție tubulară, în timp ce în urina alcalină *clearance*-ul acestor acizi este superior celui inulinic, dovadă a secreției tubulare. Difuziunea pasivă a acizilor slabi are loc de

asemenea în segmentele distale ale nefronului.

În continuare vor fi prezentate reabsorbţia şi secreţia tubulară a principalilor constituenţi ai ultrafiltratului glomerular.

Reabsorbţia glucozei

Rinichiul deţine importante roluri în metabolismul glucozei, avînd capacitatea de a sintetiza glucoză din variate materiale neglucidice — gluconeogeneza — şi a utiliza glucoza pe diverse căi metabolice. Cu toate acestea, în condiţiile unei glicemii normale, rinichiul nu extrage glucoză din sîngele care îl perfuzează, utilizînd ca material energogenetic glucoza sintetizată local, şi nici nu descarcă glucoză în circulaţia sistemică, deoarece rata sintezei de glucoză este egală cu cea a utilizării ei (a se vedea „Metabolismul renal").

Rolul principal al rinichiului în metabolismul glucozei constă în recuperarea imenselor cantităţi care filtrează la nivel glomerular. Cercetări efectuate la om au precizat că pe minut filtrează 100 mg glucoză, deci aproape 1,5Kg/24 ore, cantitate care depăşeşte de 10—40 de ori pe cea utilizată zilnic de întreg organismul (34a). Studii prin micropuncţii *in vivo* au precizat că cea mai mare parte din glucoza filtrată se reabsoarbe în tubul contort proximal — recuperarea glucozei fiind aproape totală încă din prima treime a acestui segment tubular —, mici cantităţi de glucoză se mai absorb şi în tubii colectori.

Prin microperfuzii *in vitro* s-a demonstrat că transportul glucozei din lumenul tubului proximal este mult mai intens în segmentul contort decît în cel drept, iar glucoza se găseşte în celulele tubului contort proximal perfuzat în concentraţie mai mare decît în baie sau în lichidul perfuzat, dovadă a intervenţiei mecanismelor active (82).

Mecanismele reabsorbţiei tubulare a glucozei, restudiate recent, sînt încă insuficient lămurite. Pînă nu demult cei mai mulţi autori admiteau ipoteza emisă de Shannon (1939), conform căreia reabsorbţia glucozei din urina primară, contra unui gradient de concentraţie, s-ar realiza printr-un mecanism activ mediat de un transportor (cărăuş) şi limitat de o capacitate maximă de reabsorbţie tubulară (TmG), avînd pe minut valorile de 375 mg la bărbat şi, respectiv, 303 mg la femeie, la o suprafaţă corporală standard de 173 cm² (34a). Aceste valori, variabile de la un subiect la altul, dar remarcabil de constante la acelaşi subiect, corespund unei glicemii de aproximativ 300 mg/ 100 ml. Ca urmare, la o filtrare glomerulară de aproximativ 125 ml/minut şi la glicemii care nu depăşesc 300 mg/100 ml întreaga cantitate de glucoză din urina primitivă se va reabsorbi în tubi.

Limitarea capacităţii celulelor tubulare de a reabsorbi glucoza este schematizată de modelul mecanic propus de Pitts (65), reprezentînd un transportor care funcţionează cu viteză constantă preluînd glucoza din

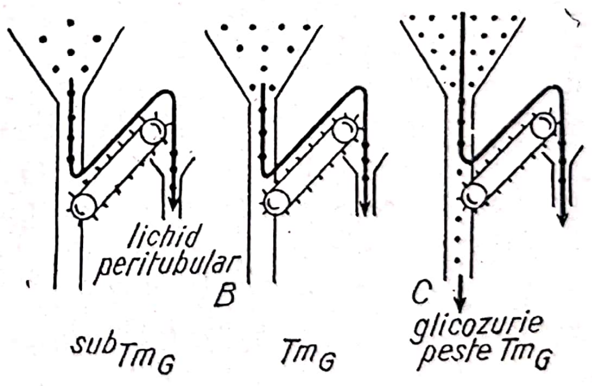


Fig. 30 — Model mecanic reprezentînd limita capacităţii de reabsorbţie a celulelor tubulare (după Pitts, 1974).

lumenul tubular (pîlnia mare) şi transportînd-o în lichidul peritubular (pîlnia mică) (fig. 30). Debitele glucozate care nu depăşesc capacitatea maximă de transport a cărăuşului (corespunzînd

la valorile de 375 mg/minut la bărbat și 303 mg/minut la femeie) sînt urmate de reabsorbția totală a glucozei, iar creșterile glicemiei care realizează un debit glucozat la nivelul tubilor superior acestor valori — ca urmare a faptului că toți transportorii sînt blocați — sînt urmate de pierderea prin urină a unei cantități de glucoză proporțională cu nivelul depășirii glicemiei „prag".

Determinarea la om a curbelor de reabsorbție și excreție ideale ca urmare a creșterii gradate a glicemiei, concomitent cu măsurarea *clearance*-ului inulinei, a concentrației plasmatice și a ratei de excreție a glucozei, a demonstrat că reabsorbția glucozei filtrate nu se face conform previziunilor teoretice, ci curba se aplatizează la anumite valori ale glicemiei, fiind mai turtită decît curba calculată teo-

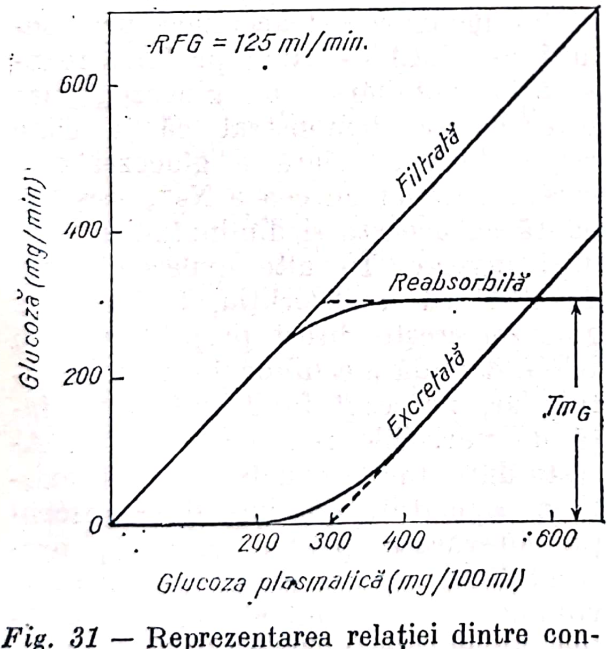


Fig. 31 — Reprezentarea relației dintre concentrația plasmatică și filtrarea, reabsorbția și excreția glucozei la om Reprodusă după C.W. Gottschalk și W.E. Lassiter, 1974.

retic (fig. 31). Aceasta dovedește că în realitate pragul renal al glucozei este sub 300 mg/100 ml, glucoza apărînd în urină încă de la concentrații de 200 mg/100 ml sînge arterial, corespunzătoare unei concentrații de 180 mg/100 ml în sîngele venos (în care se determină curent glicemia). Deci, glucozuria începe la încărcări ale tubilor de numai 70% din capacitatea lor maximă și înainte de saturarea mecanismelor de reabsorbție a glucozei. Pentru explicarea acestui fapt s-au propus două ipoteze, care nu se exclud, una cinetică, cealaltă structurală:

a. Combinarea reversibilă a glucozei cu cărăușul la nivelul membranei luminale poate fi exprimată, astfel, conform legii acțiunii maselor:

$$K = \frac{[G]\cdot[C]}{[GC]}$$

în care K este constanta de disociere a complexului glucoză-cărăuș, iar [G] și [C] reprezintă concentrațiile glucozei și, respectiv, ale cărăușului. Potrivit acestei relații, cu cît valorile constantei K vor fi mai mici, cu atît afinitatea cărăușului pentru glucoză va fi mai mare și, deci, o cantitate mai mare de glucoză va fi absorbită, pînă la completa saturație a transportorului și atingerea TmG. Dar K, avînd o valoare finită, este necesară o cantitate apreciabilă de glucoză în lichidul tubular pentru a satura transportorul. De aceea, atunci cînd concentrația glucozei în lichidul tubular este mult crescută, comparativ cu aceea la care cantitatea filtrată egalează Tm, parte din glucoză începe să se elimine prin urină, înainte de a fi saturat complet transportorul (29).

b. Turtirea curbei glicozuriei mai poate fi explicată și prin inegalitatea morfofuncțională a nefronilor. Cercetările efectuate au precizat că nefronii nu sînt identici și nici nu au aceeași rată de filtrare și reabsorbție, unii avînd o capacitate de reabsorbție normală și o rată de filtrare mai mică se saturează și pierd glucoza numai la niveluri ridicate ale glicemiei, în timp ce alții cu o filtrare obișnuită, dar cu capacitate de reabsorbție subnormală, se saturează mai repede și

pierd glucoză la niveluri glicemice mai scăzute (fig. 32). Există deci nefroni „slabi“, cu tub proximal scurt față de mărimea glomerulului, al căror sistem de transportat glucoză se saturează la glicemii mai scăzute, comparativ cu cele necesare pentru saturarea cărăușilor nefronilor „puternici“. Această heterogenitate a populației nefronice — reflectare a heterogenității echilibrului glomerulo-tubular — explică turtirea curbei. Determinîndu-se la om raportul capacităților de filtrare/reabsorbție ale glucozei, s-au găsit variații între 40 și 60% din media celor doi rinichi considerați ca o unitate.

Totuși o cantitate minimă de glucoză (15—30 mg/zi) scapă reabsorbției cînd debitul glucozat este sub Tm, din cauză că reacțiile implicate în transportul tubular al glucozei nu sînt complet ireversibile. Într-adevăr dinamica tuturor sistemelor de transport activ tubular, care recuperează substanțele din urina primară, este astfel alcătuită încît pentru fiecare sistem curba relației cantitate transportată/nivel plasmatic al substanței este mai degrabă rotunjită decît dreaptă, gradul de turtire fiind invers proporțional cu cantitatea sistemului de transport pentru a lega substanța transportată (44).

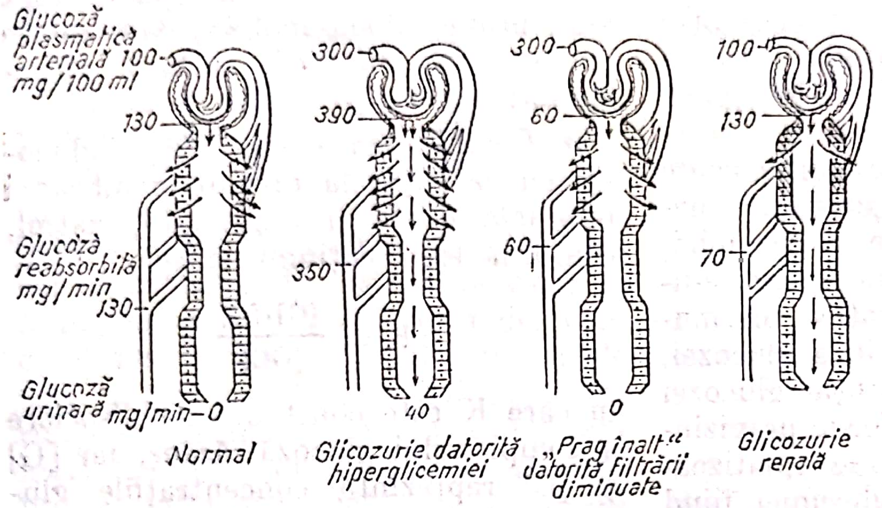


Fig. 32 — Schema reabsorbției glucozei în condiții normale și mecanismele glucozuriei (după Sodeman, 1974).

Ipoteza reabsorbției tubulare a glucozei limitată de o capacitate maximă (Tm), avînd la bază saturarea totală a mecanismului transportor cu glucoză, a fost contestată pe baza unor cercetări mai recente (44). Astfel s-a arătat că la șobolan expansiunea volumului licidelor extracelulare prin soluții de NaCl deprimă profund reabsorbția tubulară a glucozei, iar ulterior s-a demonstrat că la cîine reabsorbția tubulară a glucozei este corelată direct cu cea a Na^+, crescînd odată cu aceasta și diminuînd în condiții inverse. În alte experiențe s-a dovedit că reabsorbția tubulară a glucozei crește direct proporțional cu RFG, dovadă a echilibrului glomerulo-tubular, procesul fiind indiferent față de variațiile reabsorbției Na^+. Aceste date duc la concluzia că nu există o capacitate maximă de reabsorbție adevărată pentru glucoză, procesul fiind corelat strîns cu variațiile volumului extracelular și ale reabsorbției proximale a Na^+. Termenul de capacitate maximă de reabsorbție a glucozei trebuie acceptat deci numai dacă se referă la rata maximă de reabsorbție în anumite circumstanțe și nu la o rată de reabsorbție pe care rinichiul nu o poate depăși. Dealtfel în cercetările pe baza cărora s-a emis ipoteza reabsorbției limitată de Tm,

s-au folosit perfuzii de glucoză, care, prin expansiunea volumului lichidelor extracelulare, au diminuat reabsorbţia proximală a Na^+ şi, secundar acesteia, pe aceea a glucozei.

Turtirea curbei reabsorbţiei glucozei la trecerea de la reabsorbţia completă la aşa-numita rată maximă a reabsorbţiei tubulare, atribuită anterior alterării kineticii transportului glucozei şi/sau heterogenităţii nefronilor, conform noilor date poate fi explicată prin expansiunea progresivă a volumului lichidelor extracelulare consecutivă administrării de glucoză, care scade reabsorbţia Na^+ şi secundar pe cea a glucozei, iar cînd se ajunge la un volum staţionar reabsorbţia glucozei nu mai creşte, fiind atinsă aşa-numita rată maximă a reabsorbţiei tubulare. Cercetări efectuate pe rinichi izolaţi perfuzaţi confirmă lipsa reabsorbţiei maxime a glucozei şi evidenţiază o marcată dependenţă de RFG, dar nici o relaţie între reabsorbţia Na^+ şi cea a glucozei (7). Această constatare dovedeşte că în organismul intact relaţiile dintre reabsorbţia tubulară a Na^+ şi a glucozei nu depind de capacitatea intinsecă a tubului de a transporta Na^+ şi glucoză, ci de influenţele multiple sistemice exercitate asupra rinichiului.

Aceste date recente permit sistematizarea mecanismelor tubulare de reabsorbţie a glucozei în două procese:

— unul din procese este cuplat, prin mecanisme încă necunoscute, cu transportul net al lichidelor, procentul de glucoză reabsorbită fiind proporţional cu cel al lichidelor reabsorbite, dar nu se ştie încă dacă un procent important al transportului net de lichide poate fi atribuit transportului activ primar al glucozei. Recent s-a demonstrat că fracţiunea de lichide reabsorbite este independentă de concentraţia iniţială a glucozei între 2,5 şi 18 mM/l (78);

— al doilea proces este mediat de un transportor, cercetările recente demonstrînd existenţa a două mecanisme mediate de transportor, dintre care unul, corelat cu reabsorbţia Na^+, are afinitate mare dar capacitate redusă pentru glucoză şi celălalt, independent de Na^+, are afinitate scăzută dar capacitate mare pentru glucoză. Determinarea coeficienţilor Km (concentraţia unei substanţe solvite la care Ji — numărul de molecule ale substanţei care se mişcă printr-o unitate de suprafaţă plană în unitatea de timp — este jumătate din valoarea maximă) şi a Vmax (velocitatea maximă cu care se mişcă moleculele) pentru glucoză, a dovedit că sistemul tubular transportor al glucozei depinde de concentraţia ei şi că în condiţii fiziologice acţionează în domeniul saturaţiilor scăzute (43).

Fiziopatologia reabsorbţiei glucozei

Depăşirea funcţională sau afectarea mecanismelor de reabsorbţie tubulară a glucozei se traduc prin prezenţa în urină a unor cantităţi variate de glucoză — glucozurie. Glucozuria este întotdeauna patologică, dar valoarea sa este diferită în funcţie de mecanismul de producere. fiind nesemnificativă în diabetul renal şi în hiperglicemiile tranzitorii sau însoţitoare ale unor afecţiuni endocrine, în schimb, avînd o importanţă deosebită atunci cînd este consecinţa unui diabet zaharat.

Glucozuriile se grupează, pe baza patogeniei lor, în două tipuri principale şi anume: prin depăşirea pragului renal al glucozei sau prin diminuarea acestuia.

Glucozuriile prin depăşirea pragului renal al glucozei sînt de obicei consecinţa hiperglicemiilor acute sau cronice, indiferent de etiologia lor. Noţiunea de „prag" renal, care reprezi

concentrația plasmatică a glucozei de la care începe să apară glucoză în urină, este în realitate o mărime variabilă, depinzînd de activitatea funcțională renală și în special de rata filtrării glomerulare. Debitul glucozat tubular la glicemia de 100 mg/100 ml și rata de filtrare glomerulară de 125 ml/min este de 125 mg/min, cantitate care se reabsoarbe în întregime. Dacă toți nefronii ar fi identici ca structură și funcție, atunci cînd debitul glucozat depășește capacitatea lor de reabsorbție, ar trebui să apară glucoza în urină și apoi cantitatea eliminată ar trebui să crească proporțional cu creșterea suplimentară a glicemiei. Dar populația de nefroni este heterogenă și de aceea glucozuria apare atunci cînd este depășit „pragul" renal al glucozei, respectiv, cînd sînt „saturați" nefronii slabi cu capacitate de filtrare normală dar cu capacitate de reabsorbție tubulară scăzută, deși majoritatea nefronilor cu un echilibru normal glomerulo-tubular continuă încă să reabsoarbă glucoza filtrată. Valoarea glicemiei corespunzătoare „pragului" renal este de aproximativ 180 mg/100 ml și asigură un debit glucozat tubular de 225 mg/min, valoare mult îndepărtată de T_{mG}. Deci, „pragul" renal al glucozei și T_{mG}, deși corelate, sînt noțiuni diferite. Creșterea în continuare a glicemiei este urmată de „saturarea" unui număr în creștere de nefroni și, consecutiv, de creșterea suplimentară a glucozuriei, încă neproporțională cu hiperglicemia. T_{mG} este atins atunci cînd sînt saturați toți nefronii care au capacitate de filtrare subnormală dar capacități resorbtive normale și de acum înainte glucozuria va crește proporțional cu creșterea nivelului glicemic.

Depășirea „pragului" renal al glucozei reprezintă mecanismul de producere al glucozuriei din stadiul manifest al diabetului zaharat și al glucozuriilor [illegible] însoțesc hiperglicemiile cronice datorate hiperfuncției glandelor endocrine hiperglicemiante (acromegalia, hipercorticismul, hipertiroidismul etc.), precum și hiperglicemiile acute care însoțesc variate agresiuni severe (traumatice, operatorii, calorice, infecțioase etc.), traumele psihice, alimentația etc.

În condiții normale, reabsorbția glucozei filtrate fiind totală, creșterea ratei de reabsorbție a glucozei nu poate avea nici o influență asupra glicemiei. Dar în cazul unor hiperglicemii importante, în special în diabetul zaharat, excreția unor cantități crescute de glucoză în urină provoacă diureză osmotică, urmată de contracția volumului lichidelor extracelulare, care stimulează reabsorbția tubulară de Na^+ și de glucoză. Reabsorbția crescută de glucoză va contribui la accentuarea hiperglicemiei și la scăderea glucozuriei, modificări intensificate și de creșterea viscozității sanguine, care diminuă suplimentar atît rata filtrării glomerulare cît și fluxul sanguin renal. Asemenea mecanisme au o importanță deosebită în special în comele hiperosmolare noncetozice, în care, deși glicemia depășește uneori 1 000 mg/100 ml, contracția volumului lichidelor extracelulare împiedică eliminarea excesului de glucoză, contribuind la agravarea situației (44).

Glucozuria sarcinii, considerată de mulți autori ca fiziologică, deși nu rareori ajunge la cîteva grame pe zi, este uneori consecința unui diabet latent, care a devenit manifest ca urmare a modificărilor endocrine caracteristice sarcinii, dar de cele mai multe ori este doar o modificare funcțională temporară, care dispare după naștere. Obișnuit glucozuria apare în lunile 3—4 de sarcină, cînd și RFG este semnificativ crescută, și se datorează diminuării ratei reabsorbției maxime a glucozei, apărînd în condiții de normoglicemie. Explicația clasică a glucozuriei gravidelor este creșterea RFG

care asigură la nivelul tubilor un debit glucozat superior capacității lor maxime de reabsorbție, care ar fi diminuată, cel puțin pentru unii nefroni (39). Dar pe baza concepțiilor actuale se poate admite că glucozuria este rezultatul, cel puțin parțial, al diminuării reabsorbției proximale ca urmare a expansiunii efective a volumului lichidelor extracelulare (44).

Glucozuria consecutivă corticoterapiei probabil că are mecanisme de producere similare.

Glucozuriile prin diminuarea pragului renal al glucozei uneori reprezintă unica tulburare a funcționalității tubulare (diabetul renal), alteori fac parte dintr-un complex de disfuncții tubulare (sindromul Fanconi).

Diabetul renal este o tubulopatie ereditară și familială, transmisă ca un caracter dominant, caracterizată prin pierderea unor cantități moderate de glucoză prin urină, în condițiile unei glicemii normale. Afecțiunea are o evoluție benignă și nu precede instalarea unui diabet zaharat sau a unei insuficiențe renale. S-au diferențiat două tipuri diferite și anume: tipul A, în care capacitatea maximă de reabsorbție a glucozei este scăzută și curba de titrare este doar ușor turtită și tipul B, cu capacitate maximă de reabsorbție normală și cu o marcată turtire a curbei de titrare (54a). La unii pacienți cu diabet renal s-au găsit leziuni discrete, distribuite sporadic în tubii proximali, cu unele zone lipsite de mitocondrii și cu altele lipsite de „marginea în perie“, sau de fosfatază alcalină (55). S-a susținut că diabetul renal ar fi consecința unui dezechilibru glomerulo-tubular, dar cercetările minuțioase au dovedit că atît suprafața glomerulară cît și volumul tubului proximal sînt normale. Mai probabilă este ipoteza conform căreia afecțiunea ar fi consecința unui număr mai mare ca de obicei de nefroni cu capacitate redusă, sau chiar absentă, de a reabsorbi glucoza.

Florizina, un glucozid vegetal, produce efecte similare cu cele ale diabetului renal, provocînd glucozurie cu normoglicemie. Dar, spre deosebire de diabetul renal, în care tulburările sînt permanente, după florizină efectul este temporar și se datorează inhibării reversibile a mecanismelor care asigură transportul tubular al glucozei.

Sindromul Fanconi este o tubulopatie proximală complexă, caracterizată în formele complete prin tulburări ale reabsorbției aminoacizilor, glucozei, fosfaților etc., în condițiile unor concentrații plasmatice normale ale acestor constituenți. Se poate admite, simplificînd foarte mult, că reabsorbția tubulară proximală ar avea două componente: una specifică pentru substanțele care se reabsorb la acest nivel cu predilecție (aminoacizi, glucoză, fosfați, bicarbonați, acid uric, calciu etc.) și cealaltă pentru reabsorbția Na^+, cale comună de care este legată reabsorbția tuturor substanțelor menționate anterior (fig. 32 bis). Alterarea acestei căi comune va tulbura reabsorbția acestor substanțe, determinînd o tulburare complexă a transportului tubular — sindromul Fanconi —, iar

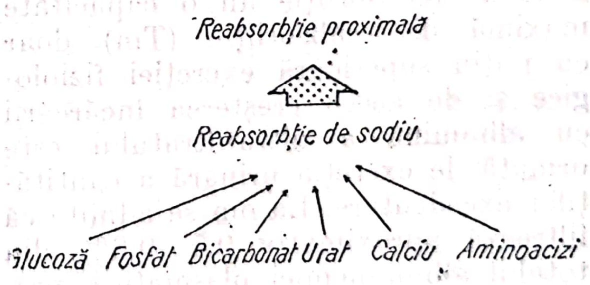


Fig. 32 bis — Reabsorbția Na^+ și a altor substanțe în tubul proximal (după Kurtzman și Pillay, 1974).

alterarea uneia din căile subordonate tulbură în mod specific numai reabsorbția unei singure substanțe — glucozuria florizinică (44).

Reabsorbția proteinelor

Membrana filtrantă glomerulară nu lasă să treacă molecule cu greutate moleculară mai mare de 70 000 și de aceea se admite că ultrafiltratul glomerular este lipsit de proteine. În realitate ultrafiltrează o cantitate de proteine plasmatice apreciată la 5 mg/kg^{-1}/24 ore (aproximativ de 5 ori *pool*-ul total al proteinelor plasmatice), constituită mai ales din proteine cu moleculă mică, ce vor fi reabsorbite și catabolizate în tubul proximal. Ca urmare concentrația proteinelor în urina definitivă este de maximum 100 mg/24 ore, cantitate nedecelabilă prin metodele obișnuite de cercetare. Dintre proteinele urinare 1/3—1/2 sînt albumine, restul fiind globuline, în special α-globuline, iar proteinele cu moleculă mai mare (β- și γ-globuline) se găsesc doar ca urme.

Concentrația albuminei în ultrafiltrat este de aproximativ 30 mg/100 ml, ceea ce înseamnă că zilnic filtrează 32 g albumină, iar în cazul creșterii albuminemiei printr-o perfuzie cu albumină creșterea excreției urinare este paralelă cu cea a nivelului plasmatic. Aceste constatări dovedesc că în condiții fiziologice filtrează cantități de albumină care pot fi aproape complet reabsorbite tubular, dar că mecanismele de reabsorbție au o capacitate maximă de reabsorbție (Tm) doar cu puțin superioară excreției fiziologice și de aceea creșterea încărcării cu albumină a ultrafiltratului este urmată de excreția urinară a cantităților excedentare. La om se admite că filtrează aproximativ 0,5—0,6% din totalul albuminemiei plasmatice, pragul renal al albuminei fiind de 6—7 g/100 ml iar Tm de aproximativ 30 mg/min (45). Hemoglobina filtrează de asemenea glomerular și nu ajunge în urina definitivă dacă nu depășește concentrația plasmatică „prag" de 150 mg/100 ml, în schimb, la concentrații mai mari excreția sa urinară este funcție de nivelul plasmatic. Tm hemoglobinei este de aproximativ 1 mg/min (65).

Proteinele filtrate se admite că se reabsorb prin pinocitoză și apoi sînt degradate în celulele tubului proximal. Cercetări recente cu oligopeptide marcate izotopic au adus o serie de precizări asupra mecanismului reabsorbției acestor proteine. Injectarea în tubii contorți proximali de angiotensină II sau de bradikinină marcată este urmată de reabsorbția lor rapidă, în urină ajungînd doar aproximativ 10% din substanța marcată injectată (67). Cercetări recente efectuate cu diverși oligopeptizi naturali și sintetici au demonstrat că oligopeptizii filtrați glomerular sînt degradați în lumenul tubular extrem de rapid, iar aminoacizii rezultați sînt reabsorbiți aproape complet în tubul proximal. Detalii suplimentare asupra procesului de degradare tubulară a oligopeptizilor s-au obținut prin studiul acțiunii γ-glutamiltransferazei — enzimă prezentă la nivelul „marginii în perie" a celulelor tubului contort proximal —, avînd ca substrat fiziologic γ-glutamilpeptizii: acidul oftalmic și glutationul și derivații săi δ-substituiți. Prin microperfuzia unui segment tubular, constituit din tubii contorți și ansa Henle, cu o soluție de acid oftalmic, s-a constatat că tripeptidul dispărea rapid din lichidul tubular, în același timp crescînd temporar conținutul în aminoacizi care erau rapid resorbiți. Adăugarea în lichidul de perfuzie a l-aspartatului — inhibitor puternic al reabsorbției glutamatului — nu a influențat dispariția peptidului, dar s-a acumulat glutamat în lichidul tubular, aproape în același ritm cu cel al dispariției tripeptidului. Din aceste experimente reiese că peptizii sînt degradați în lumenul tubular și nu se reabsorb ca atare (73). Cercetările efectuate cu derivați δ-substituiți ai glutationului au condus la aceleași concluzii (38).

Fiziopatologia reabsorbției proteinelor

Fiziopatologia reabsorbției proteinelor este prezentată în capitolul „Proteinuria".

Reabsorbția aminoacizilor

Prin rinichi filtrează zilnic aproximativ 0,5 M aminoacizi/l, cantitate de aproape 15 ori superioară conținutului aminoacidic al lichidelor extracelulare și apoi, încă din tubul proximal, aminoacizii filtrați se reabsorb aproape în întregime, astfel fiind prevenită pierderea lor din organism. *Clearance*-ul total renal al aminoacizilor este de aproximativ 1 ml/min, dovadă a reabsorbției lor masive, dar *clearance*-ul diverșilor aminoacizi diferă foarte mult. Astfel anumiți aminoacizi, care se găsesc în concentrații moderate în plasmă, se reabsorb într-o proporție mai mare (histidina 90—95%, glicina peste 95%, serina 98%), în timp ce alți aminoacizi, a căror concentrație plasmatică este relativ crescută (valina și glutamina), au *clearance*-uri renale foarte scăzute, iar acidul β-aminoizobutiric se elimină aproape cantitativ. În tabelul VI sînt prezentați aminoacizii liberi din urină, la nou-născuți (la termen și prematuri), la copii și la adulți.

TABELUL VI

AMINOACIZII LIBERI DIN URINĂ (μmol/min) PENTRU SUPRAFAȚA CORPORALĂ DE 1,73 m²

	Prematur 6 săptămîni	Nou-născut 6 săptămîni	Copii 2—12 ani	Adulți
Alanină	0,5—0,7	1,2—2,1	0,04—0,35	0,09—0,27
β-alanină	0	0	urme	0
Ac. α-aminoadipic	0,1—0,23	0,17—0,23	—	0—0,02
Ac. α-aminobutiric	urme	0	urme—0,06	0,01—0,04
Ac. γ-aminobutiric	0—urme	0—urme	—	urme
Ac. β-aminoizobutiric	0,09—0,16	0,17—10,42	0—0,19	0,01—0,09
Arginină	0	urme—0,1	0,01—0,04	0,02—0,20
Ac. aspartic	urme—0,04	urme—0,32	urme—0,07	0,03—0,09
Aspartat + glutamină	0,5	1,1—2,0	0,04—0,75	0,17—0,48
Citrulină	0,02—0,17	urme—0,04	urme—0,03	0—urme
Cistationină	0,09—0,12	0,11—0,17	—	0,01—0,02
1/2 cistină	0,04—0,25	0,14—0,34	—	0,02—0,08
Ac. glutamic	0,02—0,13	0,04—0,62	0,01—0,13	0,008—0,16
Glicină	2,5—4,2	3,7—8,4	0,33—1,5	0,40—0,9
Histidină	0,34—0,83	0,8—1,8	0,11—1,0	0,15—0,53
Homocitrulină	0,13—0,37	0,12—0,24	—	0,02—0,04
Hidroxilizină	0,13—0,27	0,05—0,11	—	0—0,02
Hidroxiprolină	1,1—2,1	0,7—2,6	0	0
Izoleucină	0,03—0,07	0,10—0,16	0,01—0,07	0,01—0,04
Leucină	0,04—0,08	0,15—0,18	0,02—0,11	0,02—0,5
Lizină	0,2—0,6	0,7—1,4	0,04—0,21	0,02—0,20
Metionină	0,08—0,14	1,12—0,14	0,01—0,04	0,02—0,04
1-metilhistidină	0	0—0,03	0,12	0,58—0,09
3-metilhistidină	0	0—0,07	0,20	0,08—0,28
Ornitină	0—0,8	0,05—0,08	0,01—0,03	urme
Fenilalanină	0,08—0,13	0,11—0,14	0,01—0,11	0,04—0,07
Prolină	0,6—1,7	0,7—5,4	urme—0,04	0
Serină	0,8—1,3	1,1—2,3	0,09—0,34	0,09—0,31
Taurină	0,03—0,08	0,01—0,18	0,76—1,9	0,4—1,3
Treonină	0,9—1,9	0,67—1,4	0,04—0,17	0,09—0,14
Tirozină	0,17—0,60	0,22—0,38	0,03—0,12	0,06—0,10
Valină	urme—0,2	0,1—0,16	urme—0,08	urme—0,05

În sîngele din vena renală se găsesc în concentrații aproape similare cu cele din sîngele arterial toți aminoacizii (cu excepția glutaminei utilizată în rinichi pentru amoniogeneză), dovedind că reabsorbția tubulară a aminoacizilor nu este doar un proces care asigură substratul metabolic al celulelor tubulare renale, ci un proces de transport transepitelial analog celui intestinal. Dealtfel numai celulele de la începutul tubului proximal utilizează pentru necesitățile lor metabolice aminoacizii reabsorbiți din filtratul glomerular, în timp ce celulele tubilor mai distali folosesc aminoacizi extrași din lichidele peritubulare (74).

Studiile clinice și mai ales cele experimentale, realizate pe cupe de cortex renal, sau prin micropuncții și microperfuzii tubulare etc., au precizat că reabsorbția aminoacizilor filtrați are loc predominant în tubul contort proximal, mult mai puțin în ansa Henle și este absentă în tubul distal (33). La concentrații plasmatice normale peste 80% din cantitatea totală a fiecărui aminoacid filtrat se reabsoarbe în prima 1/3 a tubului contort proximal (49) (excepție făcînd doar taurina și glicina) și de aceea creșterea moderată a sarcinii filtrate de aminoacizi nu provoacă aminoacidurie. Reabsorbția aminoacizilor are loc la nivelul marginii „în perie" a membranei luminale, dar nu se cunoaște încă cum are loc efluxul de aminoacizi la polul bazal al celulelor tubulare. Dealtfel membrana bazală a acestor celule este permeabilă pentru aminoacizi și, teoretic cel puțin, permite un influx pasiv de aminoacizi din lichidul anteluminal în cel luminal, proces probabil de importanță minoră.

Transportul aminoacizilor din lumen în celulele tubulare se face contra unui gradient de concentrație, aminoacizii fiind prezenți intracelular în concentrații de 2—7 ori superioare celor din filtratul glomerular. S-a evidențiat o stereospecificitate a reabsorbției aminoacizilor, izomerii L naturali fiind reabsorbiți preferențial față de formele D, iar extracția de către celulele renale a D-aminoacizilor fiind inhibată de izomerii L și invers. Rata reabsorbției aminoacizilor probabil că este influențată și de încărcătura lor electrică, membrana celulelor tubulare încărcată negativ nu influențează reabsorbția aminoacizilor neutri, în schimb, facilitează reabsorbția aminoacizilor bazici (lizina, arginina și ornitina) și adaugă gradientului de concentrație și unul electric în cazul aminoacizilor acizi (acizii glutamic și aspartic). Membrana celulelor tubulare fiind puțin permeabilă pentru moleculele polare, nu pare posibil ca intrarea în celule a aminoacizilor acizi, la o rată comparabilă cu cea a aminoacizilor neutri transportați activ, să se poată face prin difuziune simplă. Competiția aminoacizilor din același grup pentru reabsorbție (leucina și izoleucina; lizina și arginina; prolina și hidroxiprolina etc.) și inhibiția procesului prin cianură, dinitrofenol și ouabaină dovedesc că reabsorbția tubulară a aminoacizilor este un proces predominant activ, dependent de un metabolism intens celular, deși nu se poate exclude nici participarea accesorie a unui transport pasiv.

Reabsorbția tubulară a aminoacizilor se realizează grație unor mecanisme active de transport saturabile, a căror cinetică a fost recent precizată prin studii de microperfuzii tubulare *in vivo* și pe segmente izolate de tubi *in vitro*. Sistemele de transport investigate prezintă o cinetică tip Michaelis-Menten, rezultatele obținute prin micropuncții și microperfuzii fiind apropiate de cele calculate pe baza coeficientului aparent de permeabilitate (P), a constantelor de afinitate (Km) și a ratei maxime de transport (J_{max}). (73). Studiile cinetice recente au precizat că în condițiile unui flux liber, cu excepția taurinei și a aminoacizilor

acizi (aspartic și glutamic), mecanismele tubulare de reabsorbție a aminoacizilor sînt departe de a fi saturate (Km > concentrația plasmatică), iar proporția reabsorbției fiecărui aminoacid filtrat depinde în mare măsură de constanta sa de afinitate. Astfel glicina, care are o afinitate foarte redusă pentru sistemul său de reabsorbție (Km > 10 mmol. l^{-1}), se reabsoarbe la o rată scăzută, la 2 mm de glomerul s-a reabsorbit numai 50% din cantitatea filtrată, în timp ce în același segment tubular s-a reabsorbit 90% din glutamină (Km ≃ 2 mmol. l^{-1}) și din valină. Prolina are de asemenea o afinitate foarte redusă pentru sistemul său de reabsorbție, dar s-a evidențiat și existența unui sistem adițional cu mare afinitate pentru reabsorbția ei (84). Taurina se reabsoarbe de asemenea slab din lumenul tubular, deși are o afinitate relativ ridicată (<0,54 mmol. l^{-1}), din cauza capacității foarte redusă (Jmax) a mecanismului său de reabsorbție, care se saturează în mare măsură la concentrații fiziologice de taurină (16).

În segmentele inițiale ale tubului contort proximal difuziunea pasivă a aminoacizilor are o importanță minoră în comparație cu transportul activ, dar în segmentele mai distale scade rata reabsorbției, din cauza diminuării profunde a concentrației luminale a aminoacizilor, în timp ce difuziunea pasivă în lumen se menține aproape nemodificată, fiind rezultatul concentrației peritubulare a aminoacizilor. Pentru fiecare aminoacid există un anumit punct tubular unde se egalizează reabsorbția activă cu difuziunea pasivă în lumen, pentru majoritatea aminoacizilor, acest punct fiind situat înainte de sfîrșitul convoluției proximale. Cu cît acest punct de echilibru este mai proximal, cu atît va crește mai tîrziu excreția aminoacidului respectiv la o sarcină crescîndă sau la o inhibiție crescîndă a etapei de transport, în schimb, cînd echilibrul se produce la sfîrșitul convoluției proximale hiperaminoaciduria se instalează la o ușoară creștere a sarcinii sau la o ușoară inhibiție a reabsorbției.

Reabsorbția aminoacizilor se datorează unor multiple sisteme de transport, la precizarea lor contribuind și studiul anumitor defecte genetice ale transportului aminoacizilor, adevărate „experimente ale naturii" (fig. 33). Astfel este bine demonstrată existența unui sistem de transport pentru aminoacizii „dibazici" (l-arginina, l-lizina, l-ornitina), un altul pentru aminoacizii „acizi" (l-glutamat, l-aspartat), pentru care aminoacizii neutri au doar o afinitate redusă. Există de asemenea un sistem de transport preferențial pentru β-aminoacizi (β-alanina, β-aminoizobutiric, taurina). În schimb, mai puțin cunoscută este încă reabsorbția aminoacizilor „neutri", l-alanina, l-leucina, l-izoleucina, l-metionina, l-fenilalanina, l-citrulina, l-tirozina, l-valina, l-glutamina, l-asparagina și l-triptofanul fiind probabil transportați de cel puțin un sistem cu mare capacitate (Jmax aproximativ 2 mmoli. $m.^{-1}$ s^{-1}), pentru care l-histidina, l-serina, l-treonina au o afinitate mult mai redusă. În cadrul acestui sistem este probabil ca unii aminoacizi să fie excretați în cantități crescute, din cauză că sistemul lor de transport normal este inhibat de alți aminoacizi al căror sistem de transport este afectat, exemplul clasic fiind cel al cistinuriei, în care acest aminoacid se excretă în cantități crescute din cauza inhibiției sistemului său de reabsorbție de către aminoacizii bazici neresorbiți. S-a evidențiat și un sistem de transport al „iminoacizilor" (prolină, hidroxiprolină și alți aminoacizi N-substituiți). Recent s-a demonstrat că reabsorbția prolinei se realizează de către două sisteme de transport, dintre care unul cu afinitate redusă și mare capacitate este mai puțin specific,

acceptînd, în afara iminoacizilor, l-fenilalanina, l-alanină și alți aminoacizi „neutri“ și un alt sistem specific pentru aminoacizii N-substituiți (iminoacizi) cu afinitate crescută și capacitate redusă. Probabil că există și un sistem

Dar există și anumite suprapuneri ale sistemelor de transport între diversele grupe menționate anterior, astfel glicina este transportată atît cu iminoacizii cît și cu aminoacizii neutri iar cistina este transportată de sistemu

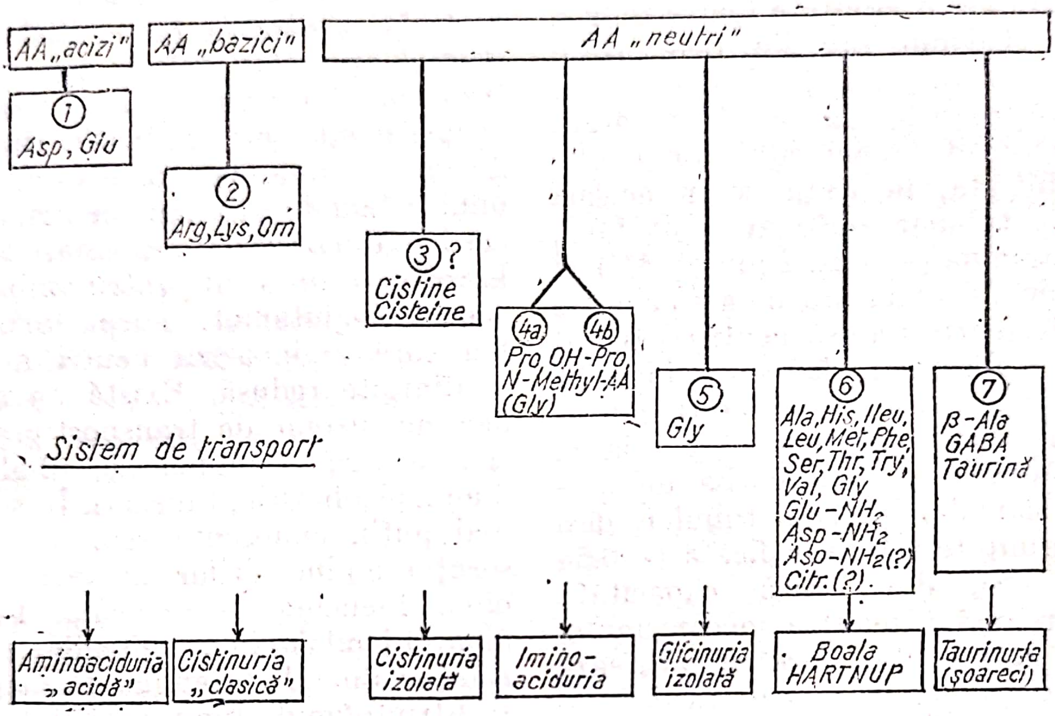


Fig. 33 — Sistemele de reabsorbție a aminoacizilor în rinichiul de mamifer și aminoaciduriile descrise la om (1—6), la cîine (2 sau 3) și la șoarece (7) (după Silbernagel, 1979).

de transport specific pentru cistină și cisteină, încă insuficient studiat din cauza dificultăților create de slaba solubilitate a cistinei și de faptul că cei doi aminoacizi se interconvertesc cu ușurință, probabil în timpul reabsorbției lor. Reabsorbția glicinei, studiată pe tubi izolați din rinichi de iepure, este realizată atît de un sistem cu slabă afinitate, situat în tubul contort proximal, cît și de un sistem cu mare afinitate din *pars recta*, avînd o capacitate redusă, care poate fi depășită cînd crește debitul aminoacidului la capătul tubului contort proximal.

Existența unor sisteme separate de transport pentru grupe de aminoacizi este dovedită de diversele aminoacidurii genetice (a se vedea mai departe).

care reabsoarbe aminoacizii dibazici, dar are și un alt sistem.

Natura mecanismelor de transport al aminoacizilor este încă necunoscută. Unele ipoteze au considerat ca o etapă importantă în reabsorbția aminoacizilor formarea bazelor Schiff între chelatul metalic al aminoacidului și piridoxal, procesul de fosforilare, sau intervenția mitocondriilor, demonstrată prin formarea unor complexe între aceste structuri intracelulare și aminoacizi etc. O ipoteză mai recentă, așa-numitul ciclu γ-glutamil, în care un rol important este atribuit glutationului, prezent în mari cantități în celulele tubulare și avînd un *turnover* crescut, este bazată pe activitatea γ-glutamiltransferazei legată de membrană și a încă 5 enzime citoplasma-

tice (65). Conform acestei ipoteze procesul s-ar desfăşura în două etape succesive: în prima etapă o enzimă de natură glicoproteică, insolubilă, legată de microvilii membranei celulelor tubului proximal, ar cataliza schimbul unui aminoacid din lumenul tubular pentru gruparea cisteinilglicină a glutationului. Atît gruparea γ-glutamil-aminoacid cît şi cisteinilglicina sînt translocate în interiorul celulei, probabil printr-o modificare configuraţională a enzimei γ-glutamiltranspeptidază (γ-GTP), produsul rezultat (γ-glutamil-aminoacid) putînd fi considerat ca un cărăuş; în cea de a doua etapă o altă enzimă celulară solubilă, γ-glutamilcilotransferaza (γ-GCT) ar cataliza conversia complexului γ-glutamil-aminoacid, eliberînd aminoacidul şi 5-oxiprolină. Complexul cisteinilglicină este scindat de către peptidazele celulare în cisteină şi glicină şi apoi ciclul se reia, prin conversia 5-oxiprolinei în acid glutamic, sub acţiunea 5-oxiprolinazei, reacţie în care intervine ATP, care se leagă de glicină formînd glutationul (γ-glutamilcistinoglicină). Reabsorbţia a 1 mol de aminoacid implică consumul a 3 moli de ATP, un consum energetic moderat dacă se are în vedere că zilnic se reabsorb din tubi aproximativ 0,5 M aminoacizi (65).

Ipoteza ciclului γ-glutamil nu a putut fi demonstrată experimental, aducîndu-i-se o serie de critici, dintre care menţionăm: rata *turnover*-ului ciclului este mult mai lentă decît rata reabsorbţiei aminoacizilor; ciclul nu necesită prezenţa Na^+ dar reabsorbţia aminoacizilor este Na^+-dependentă; se poate bloca complet reabsorbţia aminoacizilor fără vreun efect asupra γ-glutamiltransferazei din „marginea în perie" şi, în sfîrşit, faptul că transportul aminoacizilor nu era alterat la un pacient cu deficienţă înnăscută a γ-glutamiltransferazei.

Mai recent s-a susţinut ipoteza intervenţiei unor peptidaze de la nivelul „marginii în perie" drept cărăuşi ai transportului aminoacizilor (41 a). Deoarece diizopropilfosfofluoridatul inhibă puternic dipeptidilpeptidaza IV şi reabsorbţia prolinei şi a alaninei, s-a sugerat că această enzimă ar servi drept cărăuş pentru reabsorbţia prolinei. Dar extinderea inhibiţiei este redusă şi inhibitorul acţionează asupra enzimei şi a cărăuşului, care este diferit de aceasta. Natura biochimică a cărăuşilor aminoacizilor şi a legăturii lor cu influxul de Na^+ rămîne încă o problemă nerezolvată.

Energia necesară pentru realizarea transportului activ al aminoacizilor contra unui gradient de concentraţie, iar pentru unii şi contra unui gradient electric, este furnizată graţie activităţii Na^+-K^+-ATP-azei, enzimă intim legată, sau chiar identică, cu „pompa de Na^+" din părţile latero-bazale ale celulei. Transportul tubular al aminoacizilor este dependent de prezenţa Na^+ şi în special de existenţa unui gradient tranzitor de Na^+ între lumenul tubular şi spaţiul intracelular, care reprezintă forţa motrică pentru reabsorbţia celei mai mari părţi a aminoacizilor. Energia metabolică celulară este utilizată în special pentru mecanismul peritubular al pompei de Na^+, care generează gradientul. Acest tip de mecanism de transport activ, care realizează atît absorbţia aminoacizilor cît şi a glucozei şi a fosfaţilor, este denumit transport activ secundar sau cotransport.

Variaţiile fiziologice ale aminoaciduriei

Din cantitatea totală de aminoacizi filtraţi glomerular doar 1—2% ajung în urina finală, restul fiind reabsorbiţi în proporţii diferite de la un aminoacid la altul. Determinarea *clearance*-ului renal al diverşilor aminoacizi a permis gruparea lor în 3 categorii şi anume: unii cu *clearance* mai mare de 2 ml/min (histidina, taurina, glicocolul, serina, acidul aspartic), alţii cu *clearance* in-

tre 1—2 ml/min (tirozina, fenilalanina, metionina, treonina, izoleucina, cistina) şi în sfîrşit alţii cu *clearance* sub 1 ml/min (arginina, lizina, alanina, leucina, valina, prolina). Aproximativ 85% din cantitatea totală de aminoacizi excretaţi în urina adultului este constituită de histidină, taurină, glicocol, acid glutamic şi acid β-aminoizobutiric.

Aminoacizii se elimină în urină în proporţie de 40% sub formă liberă, iar restul legaţi de peptide şi de substanţe azotate nonpeptidice (acid hipuric, fenilacetilglutamină etc.). Astfel hidroxiprolina, care provine în special din colagen — reprezentînd 13% din aminoacizii colagenului — făcînd parte integrantă din matricea osoasă, şi numai într-o măsură redusă din alimentaţie, se excretă în urina de adult în proporţie de 96—97% sub formă de peptide şi 3—4% liberă. În perioadele de creştere, cînd are loc o sinteză intensă de colagen, hidroxiprolina se excretă în cantităţi mai mari şi în urină, iar după a treia decadă de viaţă eliminările aminoacidului scad, menţinerea lor ridicată fiind dovada unui intens metabolism osos (în boala Paget eliminările urinare de hidroxiprolină pot creşte pînă la de 25 de ori nivelul normal).

Aminoacizii se excretă în urină şi legaţi de glucide, sub formă de mucopolizaharide, glicoproteine şi colagen. Hidroxilizina de exemplu este prezentă în urină pînă la 80% ca glucozid, 8% liberă şi 11% ca peptid. Aminoacizii urinari se mai excretă şi legaţi de acizi aromatici: glicina se excretă în proporţie de peste 50% ca acid benzoic, acidul glutamic se elimină în special ca fenilacetilglutamină etc.

Aminoaciduria este influenţată de o serie de factori fiziologici şi în primul rînd de vîrstă. La nou-născuţi şi mai ales la prematuri, aminoaciduria are valori de 3—4 ori superioare celor ale adultului, datorită în special eliminărilor de taurină, care, încă înainte de prima alimentare, sînt mai mari decît eliminările tuturor celorlalţi aminoacizi împreună. În prima săptămînă de viaţă cresc temporar eliminările urinare de prolină, iar la prematuri, odată cu începutul aportului proteic, se corectează aminoacidemia şi, concomitent, creşte aminoaciduria, în special eliminările de citrulină, homocitrulină şi cistationină. Hiperaminoaciduria nou-născuţilor este atribuită clasic incompletei maturizări la naştere a sistemelor tubulare de transport, la care trebuie adăugate creşterea sarcinii tubulare de aminoacizi, în special de tirozină şi etanolamină şi poate o retrodifuziune a aminoacizilor din cauza permeabilităţii crescute a membranei celulare luminale (14). Reabsorbţia fracţională a celor mai mulţi aminoacizi este redusă la nou-născut, dar acest fapt este mascat de RFG scăzută. La sfîrşitul primului an de viaţă aceste „defecte" fiziologice se corectează parţial, aminoaciduria copiilcr menţinîndu-se pînă la pubertate la niveluri inferioare celor ale adulţilor, media fiind de 2,18 mmoli/d la băieţi între 6—10 ani şi de 3,44 între 10—14 ani, iar la fetele de aceleaşi grupe de vîrstă fiind de 1,49 şi, respectiv, 2,22 mmoli/d, faţă de media adulţilor, de 5,86 la bărbaţi şi 5,68 mmoli/d la femei.

Graviditatea măreşte aminoaciduria, în special prin eliminările de glicocol, histidină, treonină, serină şi alanină, care cresc rapid la începutul sarcinii, se dublează în săptămîna a 16-a şi ajung la termen la valori de 4—5 ori superioare celor de la negravide. Eliminările urinare ale altor aminoacizi (lizină, cistină, taurină, leucină şi izoleucină) cresc la începutul sarcinii şi apoi scad, iar eliminările altor aminoacizi (valină, fenilalanină) se menţin crescute stabil în tot timpul sarcinii (39). Mecanismele de producere ale aminoaciduriei gravidice nu sînt încă cunoscute, dar probabil că sînt multiple, deoarece şi sistemele de transport

tubular al aminoacizilor sînt multiple, roluri importante fiind deținute atît de creșterea RFG cît și de noul echilibru endocrin, în special excesul de cortizol care provoacă creșteri ale aminoaciduriei și la negravide.

Alimentația are de asemenea oarecare influențe asupra aminoaciduriei, după alimentația carnată crescînd eliminările urinare de metilhistidină, iar în subalimentație și inaniție cele de acid β-aminoizobutiric și hidroxiprolină.

Fiziopatologia reabsorbției aminoacizilor

În condiții fiziologice aproape întreaga cantitate de aminoacizi filtrată glomerular este reabsorbită în tubii contorți proximali, iar pierderile de aminoacizi corelate cu anumite condiții fiziologice (vîrstă, graviditate, alimentație) sînt obișnuit minime. În anumite stări patologice se poate ajunge însă la eliminări urinare excesive de aminoacizi, ca urmare fie a creșterii cantității filtrate, fie a reducerii capacității de reabsorbție tubulară. Celulele tubilor proximali posedă pentru transportul aminoacizilor atît mecanisme specifice cu capacitate redusă, cît și mecanisme cu mare capacitate dar cu specificitate redusă și de aceea în diverse stări patologice se pot produce atît tulburări ale reabsorbției unui singur aminoacid sau a unui grup de aminoacizi înrudiți, cît și tulburări care afectează reabsorbția tuturor aminoacizilor și a altor constituenți urinari (glucoză, fosfați etc.).

Aminoaciduriile patologice se împart, în funcție de mecanismul lor de producere, în două mari categorii:

— aminoacidurii prerenale (secundare), determinate de depășirea capacității maxime de reabsorbție tubulară ca urmare a creșterii aminoacidemiei;

— aminoacidemii renale (primare), consecutive unor defecte înnăscute sau dobîndite ale mecanismelor tubulare de transport al aminoacizilor (fig. 34).

Clasificarea aceasta nu trebuie să fie considerată prea rigid, deoarece determinările concentrațiilor urinare de aminoacizi nu permit întotdeauna o încadrare corectă. Astfel glicinuria, care este obișnuit consecința hiperglicinemiei, a fost decelată și la pacienți cu glicinemie normală, iar histidinuria poate rezulta atît prin hiperhistidinemie cît și printr-un defect tubular de reabsorbție. În interpretarea eliminărilor urinare de aminoacizi trebuie ținut seama întotdeauna de vîrsta bolnavului, valorile fiziologice ale copilului mic fiind net patologice la adult.

A. Aminoaciduriile prerenale

Aminoaciduriile prerenale sau prin prea plin *(overflow aminoaciduria)* sînt consecința creșterii concentrației plasmatice a unuia sau a mai multor aminoacizi, realizînd un debit tubular superior capacității maxime de reabsorbție, care este normală. În funcție de mecanismele lor de producere se pot diferenția două tipuri de aminoacidurii prerenale și anume: prin intensificarea catabolismului protidic și printr-o anomalie specifică a metabolismului intermediar.

a) Aminoaciduriile prin intensificarea catabolismului protidic sînt prezente într-o serie de afecțiuni care declanșează o puternică reacție catabolică ce prelungește și intensifică distrugerile proteice tisulare produse direct sau indirect de agentul etiologic. Asemenea aminoacidurii se întîlnesc în agresiuni acute caracterizate prin distrugeri tisulare extinse (traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale cu exereze întinse, fracturi multiple ale oaselor mari, infecții severe etc.), precum și în cursul evoluției unor boli febrile prelungite, a neoplaziilor, tirotoxicozelor, atrofiilor musculare

largi, după corticoterapia intensă şi prelungită şi în general în orice afecţiune gravă care se însoţeşte de un bilanţ azotat negativ şi distrugeri mari de proteine. În toate aceste condiţii aminoaciduria coexistă şi cu teică, transaminare, ureogeneză, gluconeogeneză etc.), cît şi a descărcării în circulaţia sistemică a unor cantităţi crescute de aminoacizi rezultaţi din proteoliza intensă hepatocitară. În asemenea condiţii creşte în special

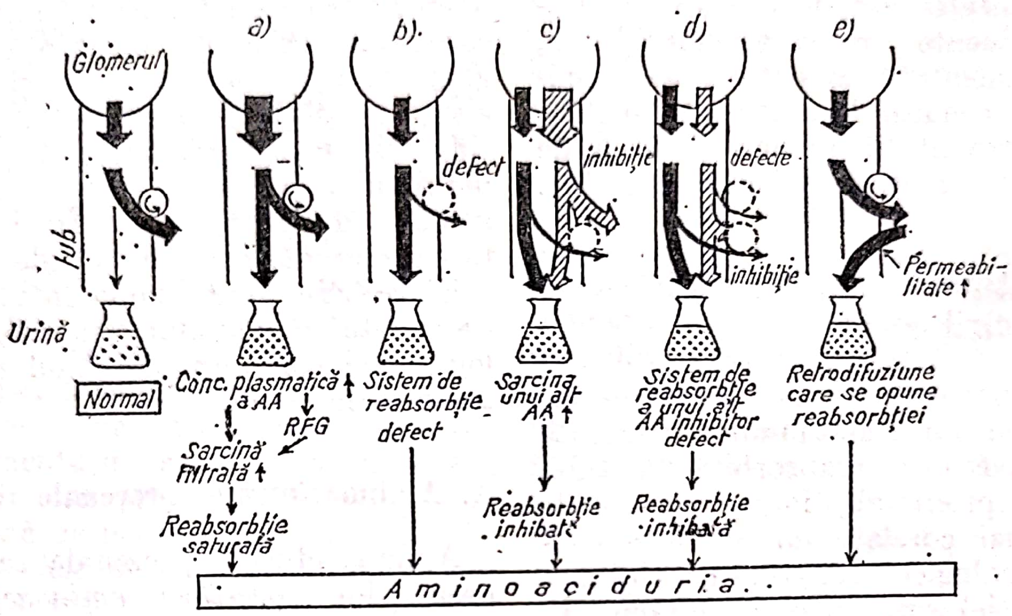


Fig. 34 — Fiziopatologia aminoaciduriilor. Tipul a) reprezintă aşa numita aminoacidurie prin prea plin (sau prerenală), tipul c) este de asemenea de origine prerenală, deşi concentraţia plasmatică a aminoacizilor excretaţi în exces poate fi normală, tipul b) este aminoaciduria clasică, dar şi în acest caz pot interveni aminoacizi adiţionali ale căror sisteme de transport nu sînt defecte (tipul d). În tipul e) defectul nu este al sistemului de transport ci este crescută permeabilitatea pasivă a peretelui tubular pentru aminoacizi (după Silbernagel, 1979).

alte dezechilibre metabolice (hidroelectrolitice, vitaminice etc.). Diverse osteopatii cronice, caracterizate prin remanieri osoase întinse (boala Paget, boala Marfan, displazia osoasă, hiperparatiroidismul, hipertiroidismul, acromegalia etc.), determină eliminări urinare crescute de hidroxiprolină, principalul aminoacid al colagenului. Hepatopatiile grave şi extinse, indiferent de etiologia lor, precum şi derivarea parţială a sîngelui portal prin colaterale care ocolesc ficatul (ciroza hepatică), provoacă de asemenea hiperaminoacidemii intense cu hiperaminoacidurii globale, ca urmare atît a scăderii metabolizării hepatice a aminoacizilor (sinteză proexcreţia aminoacizilor cu sulf (cistina, metionina, taurina), dar şi a acidului β-aminoizobutiric şi a etanolaminei, iar în cazuri grave unii aminoacizi (leucina şi tirozina) pot chiar să precipite în urină datorită solubilităţii lor reduse.

b) Aminoaciduriile prin anomalii specifice ale metabolismului intermediar sînt consecinţa deficitului unor sisteme enzimatice care catalizează o anumită etapă metabolică şi au drept consecinţă blocarea procesului la un anumit nivel şi acumularea în sînge şi eliminarea în urină în cantităţi crescute a produşilor metabolici de deasupra etapei blocate şi a unor produşi intermediari normali şi/sau pa-

tologici rezultați prin devierea metabolismului pe căi secundare sau chiar pe căi nou create. Tulburările clinice și biochimice determinate de blocajele sistemelor enzimatice care intervin în metabolismul aminoacizilor sînt consecința fie a efectelor nocive exercitate de produșii de metabolism acumulați în organism, fie a lipsei unor produși metabolici importanți care se sintetizează în etape situate sub sediul blocajului. Deficitul enzimatic este de cele mai multe ori înnăscut, fiind consecința unor alterări genice — „erori înnăscute de metabolism" (Garrod) — și mai rar dobîndit, ca urmare a acțiunii unor factori toxici, a unor avitaminoze etc. Uneori deficitul enzimatic afectează metabolismul unui singur aminoacid, iar alteori a unui grup de aminoacizi, care au o etapă metabolică comună. Alterarea metabolismului unui aminoacid poate influența uneori metabolismul altor aminoacizi, prin inhibarea unor sisteme enzimatice care catalizează anumite etape metabolice ale acestora de către produșii de metabolism intermediar ce se acumulează în organism ca urmare a blocajului enzimatic.

Dintre numeroasele tulburări ale metabolismului intermediar al aminoacizilor, care determină hiperaminoacidemii și eliminări urinare excesive de aminoacizi, vor fi menționate în continuare doar cîteva, mai importante prin frecvența și/sau consecințele lor patologice.

— *Tulburările metabolismului fenilalaninei și tirozinei* pot provoca variate afecțiuni în funcție de sediul blocajului enzimatic:

1. Fenilcetonuria, o afecțiune ereditară transmisă autosomal recesiv, cu frecvență de 1/20 000 nașteri, este consecința incapacității metabolizării fenilalaninei în tirozină, din cauza absenței fracțiunii labile a fenilalaninhidroxilazei hepatice. Copiii cu acest defect enzimatic se nasc normali, dar după cîteva săptămîni de alimentație lactată încep să prezintă o serie de manifestări clinice și anume: vărsături severe, iritabilitate, crize convulsive, leziuni cutanate, iar după 4—6 luni devine evident deficitul mintal, care se agravează apoi progresiv, majoritatea sucombînd ca urmare a unor infecții intercurente.

Blocada enzimatică, urmată de scăderea sub 10% a cantității de fenilalanină care se transformă în tirozină, determină creșterea concentrației sanguine a fenilalaninei și a metaboliților direcți rezultați prin dezaminare (acizii fenilpiruvic, fenillactic, fenilacetic și fenilacetilglutamină), care se excretă în cantități crescute în urină, conferindu-i un miros caracteristic de șoarece (acid fenilacetic). Fenilalanina în exces și metaboliții săi inhibă feniloxidaza și DOPA-decarboxilaza, producînd tulburări în sinteza melaninei și a catecolaminelor, care explică defectele de pigmentare ale pielii și fanerelor și, respectiv, hipertensiunea.

Fenilalanina în exces este excretată și în intestin diminuînd reabsorbția triptofanului, care sub influența florei bacteriene va fi transformat în acizi indolici ce se resorb și se elimină prin urină; de asemenea excesul de fenilalanină și metaboliții săi inhibă decarboxilaza 5-hidroxitriptofanului și consecutiv generarea 5-hidroxitriptaminei (serotonina), substanță necesară pentru dezvoltarea creierului și a cărei scădere a fost incriminată în patogenia tulburărilor dezvoltării mintale.

2. Tirozinoza, o afecțiune extrem de rară, este caracterizată clinic în special prin tulburări nervoase (crize convulsive, tetraplegie spastică), tulburări digestive, manifestări hemoragice, hepato- și splenomegalie, rahitism vitamino-D-rezistent, tulburări de creștere, iar biochimic prin eliminări urinare crescute de tirozină,

acid β-hidroxifenilpiruvic și acid β-hidroxifenillactic. Blocajul metabolic s-a crezut că se află la nivelul etapei de conversie a acidului β-hidroxifenilpiruvic în acid homogentizic, dar actualmente se știe că boala este produsă de deficitul aminotransferazei. Evoluția este foarte gravă, moartea copilului survine obișnuit înainte de 1 an.

3. Tirozinemia tranzitorie, o anomalie care se poate observa la nou-născuți, în special la prematuri, mai ales după administrarea unor diete bogate în proteine și carențate în acid ascorbic, este caracterizată prin eliminări urinare crescute ale tirozinei și metaboliților săi (acizii β-hidroxifenilpiruvic, β-hidroxifenillactic și β-hidroxifenilacetic) și se datorează inhibării tranzitorii a activității oxidazei acidului β-hidroxifenilpiruvic. Tulburarea se remite în cîteva săptămîni, mai ales prin reducerea aportului proteic și administrarea de vitamină C.

4. Tirozinemia ereditară seamănă biochimic cu cea a nou-născuților, dar eliminările urinare de acid β-hidroxifenillactic sînt mult mai mari și administrarea de acid ascorbic nu corectează defectul metabolic, deoarece este vorba de deficiența genetică a oxidazei acidului β-hidroxifenilpiruvic. Unii din copiii purtători ai acestui defect mor prin insuficiență hepatică după aproximativ 6 luni de viață, alții fac ciroză nodulară, sindrom Fanconi, tendință la hipoglicemie, rahitism hipofosfatemic.

5. Alcaptonuria, o eredopatie extrem de rară (1/1 000 000 nașteri), transmisă autosomal recesiv și manifestă numai la homozigoți, se caracterizează prin faptul că urina de culoare normală la emisie devine brună și apoi neagră prin expunere la aer și mai ales prin alcalinizare. Modificarea culorii urinii se datorează acidului homogentizic, care, fiind intens reductor, se oxidează dînd compuși de culoare neagră. Acidul homogentizic apare în cantități crescute în sînge și urină, deoarece nu poate fi metabolizat mai departe în maleilacetoacetat din cauza absenței homogentizicoxidazei din ficat și rinichi.

Tulburări asemănătoare celor din alcaptonurie s-au observat și la prematurii alimentați cu lapte de vacă și au putut fi provocate experimental administrînd la cobai cantități crescute de fenilalanină sau tirozină în condiții de carență ascorbică. Aceste constatări dovedesc că sistemul oxidazic care degradează acidul homogentizic necesită acid ascorbic, administrarea vitaminei corectînd defectul în cazurile menționate, dar nu și la alcaptonurici.

— *Tulburările metabolismului aminoacizilor cu catenă laterală* (leucina, izoleucina și valina) sînt de asemenea multiple, cea mai gravă fiind leucinoza (boala urinilor cu miros de sirop de arțar), o afecțiune rară, transmisă autosomal recesiv și caracterizată în special printr-o simptomatologie nervoasă complexă, care debutează la cîteva zile după naștere și apoi se agravează progresiv, ajungînd după aproximativ o lună de la naștere la tabloul clinic al rigidității decerebrate, cetoacidoză și eliminarea de urini cu miros special asemănător celui al zahărului ars, sau al siropului de arțar *(maple syrup syndrome)*. Blocajul enzimatic, situat la nivelul etapei de decarboxilare oxidativă a aminoacizilor cu catenă laterală, are ca urmare creșterea concentrației plasmatice și eliminarea lor în urină împreună cu cetoacizii corespunzători, care dau mirosul caracteristic urinii. Prezența în urină a acizilor indolici dovedește existența unor tulburări concomitente ale metabolismului triptofanului. Evoluția leucinozei este extrem de gravă, moartea survenind la cîteva luni după naștere.

— *Homocistinuria*, o afecțiune ereditară familială, transmisă autosomal

recesiv, este caracterizată clinic prin tulburări ale dezvoltării somatice (membre disproporţionat de lungi, arahnodactilie, cifoscolioză), episoade tromboembolice, osteoporoză şi afectări grave ale dezvoltării psihice. Blocajul enzimatic, datorat deficienţei cistationinsintetazei din ficat şi creier, este urmat de acumularea în sînge şi eliminarea în urină a unor cantităţi crescute de metionină şi homocisteină, iar diminuarea sintezei de cistationină este considerată răspunzătoare de tulburările dezvoltării mintale.

— *Malabsorbţia metioninei*, asociată cu tulburări ale absorbţiei unor aminoacizi cu catenă laterală şi aromatici, se manifestă clinic prin episoade diareice, polipnee, convulsii, întîrziere mintală şi eliminarea de urină cu un miros specific de hambar de ovăz *(oasthouse disease)*, datorită prezenţei acizilor α-hidroxibutiric, α-cetobutiric şi α-aminobutiric, rezultaţi prin metabolizarea, sub influenţa florei intestinale, a metioninei nerealesorbite.

— *Histidinemia* este o eredopatie rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată clinic prin manifestări neurologice, în special tulburări în vorbire şi uşoară întîrziere mintală, iar biochimic prin creşterea concentraţiei sanguine a histidinei din cauza nemetabolizării ei în acid urocanic, datorită absenţei histidazei. În urină se elimină în cantităţi crescute histidină şi acizii imidazolpiruvic, imidazollactic şi imidazolacetic, dar lipsesc metaboliţii normali ai histidinei (acizii urocanic, imidazolpropionic şi formiminglutamic).

— *Citrulinemia*, o eredopatie transmisă autosomal recesiv, este caracterizată clinic prin vărsături persistente, somnolenţă, întîrziere în dezvoltarea mintală, alcaloză hipokaliemică, iar biochimic prin creşterea concentraţiei sanguine şi a eliminărilor urinare de citrulină şi hiperamoniemie postprandială. Cauza este deficitul activităţii argininsuccinat-sintetazei, care catalizează transformarea citrulinei în acid succinic, în cadrul ciclului ureogenetic. Cu toate acestea concentraţia plasmatică a ureei este normală.

— *Aciduria argininsuccinică* este o enzimopatie rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin diverse manifestări nervoase şi tulburări de dezvoltare mintală, iar biochimic prin creşterea concentraţiei sanguine şi în LCR a acidului argininsuccinic, care se elimină şi în urină în cantităţi de cîteva grame pe zi. Cauza bolii este scăderea masivă a activităţii argininsuccinazei tisulare. Ureogeneza se desfăşoară normal în această enzimopatie şi de aceea se admite fie posibilitatea sintezei ureei printr-un alt ciclu, fie producerea acestei enzimopatii printr-un defect metabolic care nu afectează ciclul ureogenetic.

S-au descris încă numeroase alte „erori înnăscute de metabolism“ al aminoacizilor, a căror prezentare ar depăşi cadrul expunerii şi de aceea recomandăm consultarea unor valoroase lucrări recente (26).

Aminoaciduriile prerenale obişnuit nu exercită influenţe nocive asupra celorlalte funcţii renale. Excepţie face excesul tirozinei şi al metaboliţilor săi, care, lezînd celulele tubului proximal, agravează deficitul tubular, determinînd aminoacidurie renală generalizată, glucozurie şi fosfaturie; de asemenea eliminările urinare excesive de triptofan, leucină, arginină, fenilalanină şi glicină inhibă reabsorbţia tubulară de fosfaţi prin efect toxic, provocînd rahitism hipofosfatemic.

B. Aminoaciduriile renale

Aminoaciduriile renale se datorează unor defecte ale mecanismelor de transport tubular al aminoacizilor şi

se caracterizează prin scăderea reabsorbției tubulare (creșterea *clearance*-ului) a unuia sau a mai multor aminoacizi, în condițiile concentrației lor plasmatice normale sau chiar diminuate. Deficitul de reabsorbție este uneori doar renal, alteori afectează concomitent atît mecanismele intestinale cît și pe cele renale (cistinuria, boala Hartnup). Etiologia aminoaciduriilor renale este multiplă. Uneori ele sînt consecința unor nefrotoxine (săruri de Pb, Ur, Hg, Cu, Au, Ag, Co, Bi, lizol, salicilat, nitrobenzen, produși de degradare a tetraciclinelor etc.), sau a unor afecțiuni sistemice care lezează și tubii renali (scorbut infantil, rahitism, hipokaliemii severe, neoplasme, plasmocitom, disglobulinemii etc.). Alteori aminoaciduriile renale sînt consecința unui defect genetic al sintezei uneia sau a mai multor enzime care participă la transportul tubular al aminoacizilor, avînd ca rezultat alterarea reabsorbției unui singur aminoacid (glicinemia ereditară), a unui grup de aminoacizi care au mecanisme de transport comune (iminoglicinuria familială, cistinuria, boala Hartnup) sau chiar a tuturor aminoacizilor și a altor constituenți urinari (sindromul Lowe, sindromul Fanconi, boala Wilson, galactozemia).

Anumite aminoacidurii sînt consecința lezării concomitente a celulelor tubulare renale și a hepatocitelor și ca urmare mecanismul lor de producere este dublu, rezultînd atît datorită aportului excesiv de aminoacizi la nivel tubular, consecutiv creșterii concentrației lor plasmatice, cît și ca urmare a capacității tubulare diminuate de a-i reabsorbi (boala Wilson, tirozinemia etc.).

În continuare vor fi prezentate cîteva exemple de aminoacidurii renale.

— *Glicinuria* este o eredopatie transmisă ca un caracter dominant, care se manifestă prin excreția urinară crescută de glicină cu glicinemie normală. S-au descris mai multe forme și anume: glicinurie asociată cu rahitism hipofosfatemic, glicinurie asociată cu glucozurie și glicinurie aparent unică, însoțită de litiază urinară recidivantă. Dar glicinuria mai este prezentă și în alte tubulopatii ereditare (iminoglicinuria familială, sindromul Fanconi) și însoțește hiperprolinemia, cei 2 aminoacizi fiind în competiție pentru un același sistem tubular de transport.

— *Cistinuria*, inclusă încă de către Garrod printre „erorile înnăscute de metabolism“ este o afecțiune ereditară relativ frecventă (1/20 000), transmisă ca un caracter autosomal recesiv, caracterizată în formele severe printr-un defect intestinal și renal al mecanismelor de transport al cistinei și al aminoacizilor dibazici (lizină, arginină, ornitină), iar în formele mai ușoare prin creșterea eliminărilor urinare de cistină și lizină (cistolizinurie). În urina unora din bolnavi, în afara celor 4 aminoacizi menționați, s-au mai găsit și cantități crescute de disulfat de homocistincisteină, glicină și cistationină.

Cercetările genetice au permis izolarea a două tipuri distincte de cistinurie și anume: un tip transmis autosomal recesiv (tipul Rosenberg I), caracterizat la homozigoți prin eliminări urinare crescute ale celor 4 aminoacizi și litiază cistinică, iar la heterozigoți prin absența oricărei anomalii și un tip mai rar, transmis recesiv, determinînd la homozigoți aceeași aminoacidurie severă, iar la heterozigoți doar creșterea eliminărilor urinare de cistină și lizină fără modificarea exereției de arginină și ornitină. Acest din urmă tip, pe baza defectelor diferite ale absorbției jejunale, a fost împărțit în două subtipuri (Rosenberg II și III) .

Constatarea că administrarea orală de lizină și ornitină nu este urmată de creșterea concentrației sanguine și a excreției urinare a acestor aminoacizi,

ci de eliminarea prin scaun și de decarboxilarea lor sub influența florei intestinale în aminele corespunzătoare (cadaverină, putresceină), care se absorb și se elimină prin urină, demonstrează existența unui defect intestinal de reabsorbție a acestor aminoacizi. Aceeași concluzie reiese și din faptul că administrarea orală de arginină determină la acești pacienți creșterea eliminărilor aminoacidului prin scaun și metabolizarea lui sub influența bacteriană în citrulină, ornitină și putresceină. Defectul tubular de reabsorbție este dovedit de concentrația plasmatică normală sau chiar ușor diminuată a aminoacizilor care se excretă în cantități crescute în urină. *Clearance*-ul cistinei (normal 4 ml/min) are la cistinurici valori mult crescute, în cazuri grave egalîndu-l pe cel al inulinei. Administrarea rapidă intravenos la normali de l-lizină determină creșterea *clearance*-ului atît al lizinei cît și al argininei și ornitinei, în timp ce la cistinurici excesul de lizină nu influențează excreția urinară a celorlalți aminoacizi dibazici. Aceste constatări au stat la baza ipotezei că cei 4 aminoacizi au un mecanism tubular de reabsorbție comun, care, dacă este defect genetic sau blocat prin concentrația crescută a unuia din acești aminoacizi, va tulbura reabsorbția tubulară a întregului grup. Deși s-a dovedit pe rinichiul normal existența unei competiții tubulare pentru membrii acestui grup de aminoacizi, pare puțin probabilă existența unui sistem unic de transport pentru întreg grupul. De altfel *in vitro* cupele de rinichi de la cistinurici concentrează cistina la fel ca și cele de rinichi normali și mai recent au fost descrise cazuri în care există un defect izolat de reabsorbție a cistinei sau lizinei, fără nici o modificare a celorlalți aminoacizi dibazici.

Importanța patologică a cistinuriei constă în faptul că cistina, fiind puțin solubilă în soluții apoase, precipită la concentrații de 300—400 mg/l și la pH urinar de 5—7, iar homozigoții cistinurici elimină frecvent pînă la 1 000 mg/zi. De aceea formarea de calculi cistinici galben-verzui, translucizi și mătăsoși este frecventă la acești pacienți, dar lipsește la heterozigoți, la care eliminările cistinice zilnice nu depășesc obișnuit 300 mg.

— *Iminoglicinuria familială* este o boală ereditară, transmisă probabil ca un caracter recesiv, caracterizată prin excreții urinare crescute de prolină, hidroxiprolină și glicină, acești aminoacizi avînd un sistem comun de transport tubular. La unii homozigoți s-a decelat și o tulburare a absorbției intestinale a prolinei, dar la cei mai mulți pacienți această tulburare era absentă. S-au studiat și heterozigoți la care există doar hiperglicinurie, iar excreția „iminoacizilor“ era normală. La unii pacienți cu iminoglicinurie existau variate manifestări neuropsihice (convulsii, întîrzieri în dezvoltarea mintală, atrofie optică etc.), ciroză hepatică, manifestări care lipsesc însă la alți bolnavi și de aceea afecțiunea este considerată benignă, deosebindu-se astfel de iminoglicinuria prin „prea plin“, care provoacă o nefropatie severă. Uneori iminoglicinuria apare ca manifestare a sindromului Fanconi.

— *Boala Hartnup*, denumită după numele familiei în care a fost descoperită, este o afecțiune familială foarte rară, transmisă autosomal recesiv, avînd manifestări clinice asemănătoare celor ale pelagrei și anume: dermatită fotosensibilă, ataxie cerebeloasă intermitentă, cu gravitate maximă în perioadele cînd și manifestările cutanate sînt mai intense, tulburări psihice, de la instabilitate emoțională ușoară pînă la halucinații și delir acut, care nu produc însă o deteriorare mintală progresivă. Constant există hiperaminoacidurie renală, caracte-

rizată prin eliminări mult crescute ale tuturor aminoacizilor neutri (monoaminomonocarboxilici) cu excepţia metioninei, dar şi prin eliminări anormale de lizină, aminoacid bazic (diaminomonocarboxilic), care se dovedeşte a avea două sisteme de transport renal. Defectul reabsorbţiei acestor aminoacizi este nu numai renal dar şi intestinal.

Cauza principală a bolii Hartnup este defectul intestinal şi renal al mecanismelor de transport al triptofanului. Administrarea orală de triptofan este urmată de o reabsorbţie întîrziată şi incompletă şi de eliminarea unei cote crescute prin scaun. Triptofanul neabsorbit suferă acţiunea florei intestinale rezultînd indol, acid indolilacetic şi produşii săi de conjugare (indolilacriloilglicina), compuşi care se resorb şi se elimină în cantităţi crescute în urină. Triptofanul se elimină în urină în cantităţi superioare celor normale, dar mai mici comparativ cu eliminările aminoacizilor neutri, în schimb, se elimină mari cantităţi de indican — produsul sulfoconjugat al indolului. Concentraţia plasmatică şi urinară a serotoninei şi a metabolitului său acidul 5-hidroxiindolacetic este uşor diminuată, iar metabolizarea triptofanului spre chinurenină şi nicotinamidă este mai redusă decît la normali. Aceste constatări au dus la concluzia că manifestările principale ale bolii Hartnup sînt consecinţa carenţei de nicotinamidă, dovadă fiind ameliorarea lor după administrarea de vitamina PP, dar şi a produşilor indolici, care exercită efecte toxice asupra sistemului nervos central. Nu s-a găsit încă o explicaţie faptului că, deşi tulburările transportului şi metabolismului triptofanului sînt permanente, manifestările sînt intermitente.

— *Sindromul Lowe (distrofia oculo-cerebro-renală)* este o afecţiune familială rară, transmisă printr-o genă dominantă legată de sex (majoritatea cazurilor fiind descrise la băieţi), avînd o evoluţie letală în timpul copilăriei, deşi s-au observat şi bolnavi care au depăşit adolescenţa. Manifestările clinice ale sindromului constau în: alterări oculare (cataractă bilaterală, nistagmus, uneori glaucom), întîrzieri în dezvoltarea fizică şi psihică, hipotonie musculară, hipo- sau areflexie, hiperactivitate asociată cu mişcări bizare, tulburări tubulare similare celor din sindromul Lignac-Fanconi şi anume: hiperaminoacidurie globală, însoţită frecvent de scăderea capacităţii de creştere a eliminărilor de amoniac şi a acidităţii titrabile (cu acidoză sistemică), glucozurie, fosfaturie, rahitism vitamino-D-rezistent, excreţia de acizi organici, absenţa tulburărilor absorbţiei intestinale a aminoacizilor.

Expresia defectului genetic în diverse organe nu este cunoscută, după cum nu se cunoaşte încă nici legătura dintre anomaliile oculare, cerebrale şi renale. Studiile de microscopie optică şi electronică au arătat că la copiii foarte mici modificările patologice sînt minime şi constau mai ales în alterări structurale ale mitocondriilor celulelor tubilor proximali şi modificări discrete glomerulare. Leziunile se agravează cu timpul, pînă se ajunge la atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi alterări glomerulare secundare, asemănătoare la prima vedere cu cele din cistinoză, ceea ce sugerează intervenţia unui mecanism toxic, însă neprecizat.

— *Sindromul Fanconi* este o tubulopatie complexă mult controversată, atît din cauza etiologiei multiple, cît şi a variatelor sale manifestări clinice. Astfel sindromul Fanconi poate fi congenital, consecinţă a unui defect structural al tubului contort proximal, sau secundar unor tulburări metabolice ereditare (intoleranţa ereditară la fructoză, glicogenoza tip I,

galactozemia, iminoglicinuria, sindromul Lowe, boala Wilson, tirozinemia, anomalii înăscute ale metabolismului aminoacizilor sulfuraţi etc.), sau poate fi dobîndit ca urmare a intoxicaţiilor cu diverşi agenţi toxici (săruri de Pb, Ur, Cd, Bi, lizol, vitamină D, produşi de degradare ai tetraciclinelor — anhidro- şi epianhidrotetraciclina — etc.), a unor boli extrarenale care efectuează şi rinichiul (disglobulinemii, plasmocitom, neoplasme, amiloidoza, sindrom nefrotic etc.) şi după transplant renal.

Manifestările sindromului Fanconi, variabile ca intensitate şi complexitate, sînt caracterizate în forma clasică prin hiperaminoacidurie globală, uneori excesiv de mare (cu predominanța prolinei şi cistinei), însoţită de glucozurie, hiperfosfaturie (cu hipofosfatemie şi rahitism vitamino-D-rezistent), excreţie crescută de Na^+, K^+, Ca^{2+}, poliurie, izostenurie, urini alcaline prin eliminări crescute de HCO^-_3, cu acidoză metabolică. Concentraţia sanguină a diverşilor constituenţi care se elimină în cantităţi crescute în urină este normală, dovedind prezenţa unor multiple defecte tubulare. Sindromul nu este întotdeauna complet, uneori lipsind una sau mai mai multe din tulburările menţionate.

Din punct de vedere clinic, evolutiv şi etiopatogenic se pot diferenţia două tipuri principale de sindrom Fanconi şi anume:

a) Sindromul Lignac-Fanconi (tipul infantil), care se instalează după 6—8 luni de viaţă şi este caracterizat prin malnutriţie severă, febră, deshidratare prin poliurie, uneori hepatomegalie, nanism, rahitism vitamino-D-rezistent, acidoză hipercloremică şi depuneri de cistină în macrofagele sistemului reticulohistiocitar din diverse organe (ficat, splină, măduvă osoasă, ganglioni limfatici, cornee, intestin, rinichi). Examenele electronomicroscopice au evidenţiat prezenţa unui material cristalin conţinînd sulf în celulele interstiţiale renale şi în celulele epiteliului visceral glomerular. Atrofia şi scurtarea severă a celulelor tubului proximal imediat adiacente glomerulului, care dau aspectul caracteristic în „gît de lebădă", modificare descrisă în sindromul Fanconi şi considerată ca o caracteristică a acestuia, a fost ulterior observată şi în condiţii necorelate cu aminoaciduria renală sau cu cistinoza. Această deformare nu a fost găsită la un copil de 6 luni cu sindrom Fanconi, ceea ce sugerează că la naştere tubul proximal este normal şi deformaţia apare mai tîrziu, ca urmare a acumulării cistinei sau a altei substanţe toxice care împiedică creşterea celulelor tubulare proximale şi apoi produce degenerarea într-o masă de ţesut cicatriceal ce cuprinde atît tubii contorţi proximali cît şi distali şi determină insuficienţă renală, cauza frecventă a morţii acestor copii. Alteori moartea este consecinţa unor dezechilibre electrolitice sau a infecţiilor.

b) Sindromul de Toni-Debré-Fanconi, denumit obişnuit tipul adultului, deşi a fost întîlnit la toate grupele de vîrstă, apare fără nici o cauză aparentă, după vîrsta de 20—30 de ani şi se manifestă prin: dureri osoase, osteomalacie, fracturi spontane, aminoacidurie, glucozurie, uneori moartea apărînd ca urmare a unei crize de hipokaliemie sau a uremiei. Defectul transportului aminoacizilor este prezent numai la nivel tubular şi nu afectează absorbţia lor intestinală. Sindromul este moştenit doar în aproximativ 1/5 din cazuri, ca un caracter recesiv sau dominant, nelegat de sex. Lipsa depunerilor de cistină dovedeşte patogenia diferită a sindromului adultului de cel al copilului, dar nu se cunoaşte încă în ce constă diferenţa. Deteriorarea funcţiilor renale în sindromul de Toni-Debré-Fanconi este secundară acido-

zei tubulare și a consecințelor acesteia (nefrocalcinoză, calculoză renală, pielonefrită cronică).

— *Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară)* este o afecțiune genetică, transmisă autosomal recesiv, care constă în lezarea concomitentă a unor formațiuni nervoase aparținînd sistemului extrapiramidal și a ficatului. Boala se manifestă obișnuit între 10 și 15 ani și are două tipuri clinice principale, în funcție de afectarea predominantă cerebrală sau hepatică. În forma neurologică, ale cărei manifestări sînt cu atît mai grave cu cît sindromul debutează mai precoce, lezarea nucleilor sistemului extrapiramidal determină un sindrom extrapiramidal, cu rîs sau plîns spasmodic, disfagie, disartrie. Ciroza hepatică este întotdeauna prezentă, dar nu se manifestă clinic și poate fi diagnosticată doar prin examenul biopunctatelor hepatice. Mai rar la adulți și mai frecvent la copii boala Wilson este caracterizată clinic prin predominanța manifestărilor cirozei hepatice, în timp ce simptomatologia neurologică este ștearsă sau chiar absentă. Bolnavii prezintă de asemenea o hiperaminoacidurie globală pînă la 1g/24 ore (în special treonină, cistină, serină, glicină, asparagină, valină, tirozină și lizină), glucozurie, fosfaturie, uricurie, dovadă a unor alterări complexe ale mecanismelor tubulare de transport.

Cercetările întreprinse pentru elucidarea patogeniei bolii Wilson au decelat existența unor tulburări în metabolismul cuprului și al proteinelor. Ceruloplasmina, enzimă care migrează cu α_2-globulinele și transportă 80—90% din cuprul circulant, se găsește în concentrație scăzută în plasmă la cei mai mulți pacienți cu boală Wilson. Scăderea proteinei-cărăuș face ca o cotă mai mare de cupru să fie transportată în sînge de albumine și să se fixeze cu ușurință în țesuturi, în special în creier, ficat, cornee, rinichi etc., determinînd alterarea unor sisteme enzimatice celulare urmată de constituirea de leziuni structurale, care explică patogenia manifestărilor bolii. Observarea unor degenerescențe hepatolenticulare cu valori normale ale ceruloplasminei, a fost explicată fie printr-o alterare calitativă a enzimei care o face afuncțională, fie prin sinteza în țesuturile afectate cu predilecție a unor proteine cu afinitate crescută pentru cupru.

Aminoaciduria globală este de origine renală, deoarece concentrația plasmatică a aminoacizilor eliminați în exces este normală, și se datorează leziunilor tubulare produse de cupru, care se elimină în cantități crescute prin urină.

— *Galactozemia* este o afecțiune ereditară rară (frecvența 1/70 000), transmisă autosomal recesiv, caracterizată printr-un defect în metabolizarea galactozei. Copiii purtători ai acestui defect se nasc normali și manifestările clinice apar după aproximativ două săptămîni de alimentație lactată și constau în: anorexie, vărsături, diaree, hepatomegalie care evoluează rapid spre ciroză, icter, cataractă bilaterală la 3—4 luni, oprirea creșterii, tulburări în dezvoltarea psihică. Galactoza, crescută în sînge, este perzentă și în urină, coexistînd cu o hiper-aminoacidurie globală, mai ales datorită excreției crescute de glicocol, serină, treonină, alanină, în timp ce glutamina, lizina, valina, histidina și tirozina se excretă în cantități mai reduse. Boala este extrem de gravă și netratată provoacă uneori moartea în primele săptămîni de viață, prin agravarea manifestărilor menționate sau prin infecții intercurente. Dacă supraviețuiesc și diagnosticul și tratamentul adecvat s-au făcut după 6—12 luni, acești copii prezintă cataractă, întîrziere în dezvoltarea mintală și grade diferite de disfuncție hepatică.

Galactozemia este rezultatul absenței enzimei hepatice care transfor-

mă esterul galactoză-1-fosfat în UDP-galactoză (galactoză-1-fosfaturidiltransferaza), în lipsa căreia se acumulează esterul galactoză-1-fosfat, care fiind toxic determină leziuni tisulare ireversibile. Aminoaciduria și proteinuria generalizate sînt deci consecința leziunilor tubulare determinate de galactoză și esterul galactoză-1-fosfat.

Reabsorbția ureei

Produs final al metabolismului protidic la om, ureea este cel mai abundent constituent urinar. *Clearance*-ul ureic la omul normal este de aproximativ 75 ml/min la un flux urinar de peste 2 ml/min, din comparația valorilor *clearance*-urilor ureei și inulinei reieșind că în condiții fiziologice aproximativ 40% din ureea filtrată este reabsorbită în tubi. S-a constatat că la un flux urinar sub 2 ml/min *clearance*-ul ureei cade brusc odată cu scăderea diurezei, iar la fluxuri de peste 2 ml/min *clearance*-ul ureei crește lent odată cu creșterea diurezei, de aceea fluxul urinar de 2 ml/min a fost denumit limita augmentării ureei.

Ureea este reabsorbită activ din ultrafiltrat la unele specii animale (rumegătoare), dar la om nu a fost demonstrată această posibilitate, în schimb există numeroase dovezi că reabsorbția ureei se face pasiv. În primul rînd s-a demonstrat independența *clearance*-ului ureei față de concentrația plasmatică a substanței în cadrul unor variații mari ale concentrației, ceea ce sugerează o reabsorbție pasivă. În condițiile în care se realizează scăderi sau creșteri de cîteva mg ale concentrației ureei, rata excreției urinare a ureei variază direct proporțional cu concentrația ei plasmatică, dar *clearance*-ul nu se modifică. S-a demonstrat că la concentrații crescute plasmatice de uree se reabsoarbe de 100 de ori mai multă uree decît la concentrații scăzute, arătînd că nu există o limită a reabsorbției, procesul depinzînd de difuziunea pasivă și nu de un mecanism de transport activ. De asemenea variațiile *clearance*-ului ureic cu fluxul urinar, mai ales la fluxuri sub 2 ml/min, sugerează difuziunea pasivă, cu cît fluxul urinar este mai mic și raportul ureic urină/plasmă mai mare, cu atît va fi mai mare tendința ureei de a difuza din lumen în lichidele peritubulare.

Membranele celulare sînt foarte permeabile pentru uree și de aceea pe măsură ce se reabsoarbe apă în tubi și concentrația ureei crește ea va difuza din lumen în celulele tubulare.

Concentrația urinară a ureei poate să crească considerabil datorită a doi factori: permeabilitatea foarte scăzută pentru uree a unor segmente ale tubului renal și existența unui mecanism care menține o concentrație crescută de uree în lichidul interstițial al zonei medulare, în jurul tubilor colectori care conțin lichidul cu cea mai mare concentrație de uree.

Cercetări efectuate în diverse condiții de hidratare a organismului au arătat că în încărcări hidrice care măresc fluxul urinar pînă la nivelul diurezei apoase, *clearance*-ul ureei reprezintă 60—70% din cel al inulinei, respectiv aproximativ 30—40% din ureea filtrată se reabsoarbe, iar dacă se supraadaugă o diureză osmotică fluxul urinar crește suplimentar, concomitent cu fracția excretată din ureea filtrată. Invers în condiții de antidiureză, concomitent cu scăderea fluxului urinar, scade și excreția ureei la 15—20% din cantitatea filtrată. Deoarece în condițiile trecerii de la un flux urinar redus cu urină concentrată la un flux crescut cu urină diluată nu se modifică prea mult reabsorbția apei în tubul proximal, ci doar în cel distal, este normal ca în condiții de întrerupere a diurezei apoase reabsorbția suplimentară a ureei să aibă loc în segmentul distal al

nefronului. De altfel în absența ADH acest segment are o permeabilitate scăzută pentru apă și, este de presupus, că și pentru uree. De aceea se admite că 30—40% din ureea filtrată se reabsoarbe în tubul proximal, concomitent cu reabsorbția apei, iar reabsorbția în segmentul distal este considerată neglijabilă în timpul diurezei apoase. În diureza osmotică, pe măsură ce scade fracțiunea filtratului care se reabsoarbe în tubii proximali, ureea se concentrează mai mult și ca urmare se reabsoarbe mai puțin de 30—40%. În antidiureză, crescînd mult reabsorbția apei în segmentele distale ale nefronului, este stimulată și permeabilitatea canalelor colectoare pentru uree, crescînd difuziunea ureei din lichidul tubular și explicînd scăderea rapidă a *clearance*-ului ureei cînd fluxul urinar ajunge la niveluri foarte scăzute.

Cantitatea de uree eliminată prin urină depinde atît de încărcătura tubulară cît și de rata filtrării glomerulare, dependența de acești factori explicînd interrelațiile observate în insuficiența renală cronică, în care epurarea organismului de uree se obține doar prin menținerea unei rate crescute de filtrare.

Fiziopatologia reabsorbției ureei

Fiziopatologia reabsorbției ureei este prezentată în capitolele „Insuficiența renală cronică" și „Insuficiența renală acută".

Reabsorbția și secreția acidului uric

La om și unele maimuțe superioare acidul uric este principalul produs final al metabolismului. purinelor. Omul normal supus unui regim alimentar lipsit de purine elimină zilnic prin urină sub 590 mg acid uric, în timp ce la un regim normal excreția zilnică este de 900—1 000 mg. Studiile cu acid uric marcat au precizat că 2/3—3/4 din totalul acidului uric se elimină prin rinichi și restul prin intestin, unde este degradat sub acțiunea florei bacteriene. Concentrația plasmatică a acidului uric este de aproximativ 4 mg/100 ml la femeie și 5 mg/100 ml la bărbat și, deoarece pK acidului uric este de 5,75 la pH plasmatic de 7,40, aproximativ 98% se află sub formă de urat; în schimb, în urină la pH 5,0 forma predominantă este acidul uric, iar la pH 7,0, 95% din acidul uric se află ca urat.

Concepția clasică este că acidul uric filtrează liber glomerular, este reabsorbit aproape total în tubul proximal și cantitatea excretată în urină este secretată în nefronul distal (34). Cercetările mai recente au revizuit substanțial această „ipoteză a celor 3 componente". În primul rînd s-a dovedit că nu întreaga cantitate de acid uric plasmatic poate filtra glomerular, deoarece o anumită cotă (pînă la 30% din total după unii autori) este fixată de proteine și deci nu filtrează. Această cotă are valori variabile, fiind dependentă de o serie de factori (temperatură, pH, conținut ionic, concentrația acidului uric etc.). Reabsorbția fracțională a acidului uric, pe baza studiilor efectuate cu acid pirazinic și cu pirazinamidă (PZA)—substanțe care inhibă aproape total și selectiv secreția tubulară de acid uric, — a fost apreciată la peste 98% din sarcina filtrată, chiar la concentrații plasmatice de peste 15 mg/100 ml. Dar testul supresiei pirazinamidei presupune că secreția acidului uric ar avea loc într-un segment tubular distal față de cel unde se produce reabsorbția și că PZA ar inhiba total și selectiv numai secreția fără a influența reabsorbția acidului uric. Dar se pare că atît reabsorbția cît și secreția acidului uric se produc în tubul proximal, iar unele studii au demonstrat că PZA stimulează

reabsorbţia acidului uric. De aceea, actualemente nu este posibil a se aprecia ponderea relativă a reabsorbţiei şi a secreţiei în cantitatea totală de acid uric excretată în urină, nici în condiţii normale şi nici în diverse stări patologice.

Prin micropuncţii la şobolan s-a arătat că reabsorbţia acidului uric poate avea loc pe toată lungimea nefronului proximal, după unele studii recente existînd două zone de reabsorbţie separate de o zonă de secreţie (21), după alţii avînd loc o reabsorbţie şi secreţie concomitent de acid uric, fără separarea fizică a anumitor procese de-a lungul întregului nefron (37). Procesul de transport tubular al acidului uric şi/sau uraţilor nu este încă precizat, de fapt nu se ştie nici măcar dacă se reabsoarbe acid uric, uraţi sau ambele forme, dar se admite că intervine un mecanism activ mediat de un cărăuş şi ar avea anumite caracteristici comune cu reabsorbţia Na^+. Prin perfuzia la om de cantităţi crescînde de urat de litiu s-a putut stabili că la concentraţii plasmatice de 15—20 mg/100 ml mecanismul de reabsorbţie a acidului uric se saturează, debitul tubular realizat de asemenea concentraţii plasmatice fiind considerat Tm. Micropuncţiile efectuate la şobolani au demonstrat că secreţia de acid uric are loc în nefronul proximal, iar alte cercetări au dus la concluzia că secreţia acidului uric se produce de-a lungul întregului tub proximal, dar în porţiunile iniţiale predomină reabsorbţia şi în cele mai distale secreţia. Dovezi indirecte sugerează că secreţia acidului uric este un proces activ mediat de o cale comună cu a cîtorva acizi organici (lactat, β-hidroxibutirat, acetoacetat, salicilat etc.).

Numeroase droguri au proprietatea de a influenţa excreţia urinară de acid uric, modificînd astfel uricemia. Obişnuit aceste droguri se clasifică, pe baza testului supresiei pirazinamidice, în droguri care alterează reabsorbţia şi droguri care alterează secreţia, dar această clasificare este greu de susţinut pe baza celor menţionate anterior. Dintre substanţele uricozurice cele mai cunoscute sînt: derivaţii acidului benzoic (probenecid etc.), pirazolidindionele (sulfinpirazona, fenilbutazona etc.), benzofuranii (benziodaron, benzbromaron etc.). Se presupune că aceste droguri ar bloca reabsorbţia uratului, fiind secretate prin cărăuşi ai „anionilor organici". Alte droguri, printre care salicilatul, au efecte diferite în funcţie de doză şi anume la doze mici provoacă hiperuricemie prin scăderea secreţiei de acid uric, ca urmare a competiţiei dintre urat şi salicilat pentru sistemul de transport al acizilor organici, iar în doze mari este uricozuric datorită blocării reabsorbţiei acidului uric. O atenţie deosebită s-a acordat diureticelor care produc hiperuricemie la un mare număr de pacienţi prin scăderea excreţiei renale a acidului uric. Probabil că diureticele nu au o acţiune directă asupra excreţiei acidului uric, ci acţionează prin contracţia volumului lichidelor extracelulare şi a volemiei, dar unele diuretice (tiazidele şi furosemidul) acţionează şi prin hiperlactacidemia pe care o produc şi care scade de asemenea excreţia de acid uric (91).

Fiziopatologia reabsorbţiei şi secreţiei acidului uric

În diverse stări patologice mecanismele normale de excreţie a acidului uric sînt alterate şi ca urmare se produc modificări ale concentraţiei plasmatice a uraţilor, caracterizate prin hiper- sau hipouricemie. O atenţie mai mare s-a acordat hiperuricemiilor, deoarece solubilitatea acidului uric în diversele lichide ale organismului este redusă şi, ca urmare, creşterile uricemiei pot duce la precipitarea uraţilor, cu consecinţe severe (tofi sau artrite gutoase, calculi renali, nefropatie uratică etc.).

Hiperuricemiile

Hiperuricemia la om poate fi consecința fie a creșterii ratei de sinteză, fie a scăderii excreției renale a acidului uric, fie a ambelor mecanisme. Studiile efectuate la pacienți cu gută primară au arătat că pe un regim lipsit de purine 20—30% excretau zilnic cantități de acid uric superioare limitei maxime a normalului (590 mg/24 ore), iar pe un regim normal eliminau peste 1 000 mg/24 ore. Acești pacienți sînt considerați hipersecretori și la ei există un mare risc (50%) de a face calculi de acid uric. Aproximativ 20% din pacienții cu gută primară excretă cantități normale de acid uric, dar explorați prin tehnici izotopice 50—70% din ei prezintă o creștere a ratei de sinteză a acidului uric. Aceste studii dovedesc că 55—85% din pacienții cu gută primară au hiperuricemie din cauza sintezei crescute și numai 15—45% din cauza scăderii excreției renale a acidului uric. Analiza rezultatelor a arătat că din totalul pacienților cu gută primară hiperuricemia este datorată în 25% din cazuri numai creșterii biosintezei de acid uric, în 25% numai scăderii excreției renale și în 50% combinării celor două mecanisme.

Studiile efectuate la pacienții cu gută primară, care excretă cantități normale de acid uric în condiții de hiperuricemie, au demonstrat diminuarea *clearance*-ului uratic. Determinarea comparativă a *clearance*-urilor inulinei și al uraților la normali și gutoși a arătat că la gutoși este necesar ca valoarea serică a uratului să fie cu 2—3 mg/100 ml mai mare ca la normali, pentru a ajunge la o rată echivalentă a excreției de acid uric (92).

Scăderea excreției de acid uric la gutoși fără alte modificări funcționale renale ar putea fi explicată prin mai multe mecanisme. Unul din acestea ar putea fi scăderea specifică a filtrării glomerulare a acidului uric, ca urmare a creșterii fracțiunii legată de proteinele plasmatice. S-a constatat că la gutoși fracțiunea de acid uric legată de proteine este scăzută (42), favorizînd depunerile tisulare de urat dar mărind *clearance*-ul renal al acidului uric și scăzînd hiperuricemia. Inversarea situației rămîne deci ca un mecanism speculativ încă nedovedit. Creșterea reabsorbției și/sau diminuarea secreției de acid uric pot fără îndoială să provoace hiperuricemie prin scăderea excreției urinare. Pe un lot de 15 pacienți, studiați prin testul supresiei pirazinamidice, la 6 s-a constatat o scădere a secreției acidului uric și la 9 supraproducția de acid uric (68 a.).

Intoxicațiile cronice cu plumb produc după 10—20 ani gută ca urmare a nefritei cronice, fără alte semne de intoxicație saturnină. Guta saturnină apare la oameni mai tineri care au fost expuși îndelungat noxei și are o frecvență mai redusă a calculozei renale decît alte tipuri de gută, în schimb, prezintă o incidență crescută a hipertensiunii. Mecanismul producerii gutei este scăderea excreției renale de acid uric, probabil prin creșterea reabsorbției (22). Leziunile renale sînt variabile de la o tulburare selectivă a excreției acidului uric la insuficiență renală cronică, biopsiile renale arătînd cel mai adesea o fibroză interstițială cu inflamație redusă, degenerescență tubulară și incluziuni intracelulare de plumb (56).

Insuficiențele renale cronice în stadiile avansate se însoțesc aproape constant de hiperuricemie. Nu se pot stabili corelații între concentrațiile plasmatice ale acidului uric și cele ale ureei în creștere progresivă sau cu scăderea R.F.G., deoarece, pe măsură ce ureea crește și RFG scade mult, uratul plasmatic atinge un anumit nivel (aproximativ 10 mg/100 ml) și apoi se menține în platou. Dar, cu toate că excreția globală de acid uric scade pe măsura diminuării RFG, excreția de

acid uric pe nefron este mult crescută. Pe baza testului supresiei pirazinamidice această creștere a fost atribuită activării secreției, cînd RFG era mai mare de 15 ml/min și scăderii reabsorbției de acid uric la valori mai scăzute ale RFG (77). Dar în insuficiențele renale cronice s-a demonstrat o creștere a excreției Na^+ datorită diminuării reabsorbției proximale a ionului și de aceea este greu de presupus că în aceleași condiții va scădea reabsorbția acidului uric. Poate că o explicație mai verosimilă ar fi reducerea legării acidului uric de proteinele plasmatice, demonstrată în insuficiențele renale cronice (66).

Disgravidiile tardive se însoțesc de hiperuricemie, deși în cea mai mare parte a sarcinii normale concentrația plasmatică a acidului uric este scăzută ușor față de normal. S-a afirmat că inhibiția excreției urinare de acid uric ar fi consecința hiperlactacidemiei, dar nu s-a putut evidenția o corelație între hiperuricemie și lactacidemie. Demonstrarea în sarcina tardivă a paralelismului între excreția Na^+ și a acidului uric și activarea sistemului renină—angiotensină sugerează că hiperuricemia din disgravidiile tardive ar putea fi rezultatul asocierii unor factori umorali și circulatori.

S-au mai descris hiperuricemii cu mecanisme variate de producere într-o serie de afecțiuni metabolice. În alcoolism hiperuricemia poate fi explicată, cel puțin parțial, prin diminuarea *clearance*-ului uratic datorită scăderii secreției tubulare de urat ca urmare a hiperlactacidemiei. Același mecanism intervine probabil și în glicogeneza von Giercke, în care însă s-a demonstrat și o creștere a producerii de acid uric. În intoleranța ereditară la fructoză diminuarea *clearance*-ului acidului uric este atribuită de asemenea hiperlactacidemiei, dar și supraproducției. Diabetul zaharat cu glicozurie dar fără cetoză inhibă reabsorbția uraților ca urmare a inhibiției exercitată de glucoză, iar în acidocetoza diabetică hiperuricemia este probabil rezultatul acțiunii inhibitoare a corpilor cetonici asupra secreției tubulare de acid uric. Obezitatea diminuă *clearance*-ul renal al uraților și mărește producerea lor astfel explicîndu-se hiperuricemia, iar inaniția scade *clearance*-ul uraților, cel puțin parțial, prin creșterea corpilor cetonici. Hiperlipemia și mai ales hipertrigliceridemia măresc uricemia printr-un mecanism necunoscut.

Complicațiile de temut ale hiperuricemiei sînt nefropatia gutoasă (hiperuricemică) și nefrolitiaza.

Nefropatia hiperuricemică este o formă gravă de insuficiență renală care, deși prin ea însăși nu limitează supraviețuirea, poate însă iniția, menține și accelera evoluția afectării cardiovasculare. Ca urmare a depunerii de urat monosodic în parenchimul renal se produc leziuni arteriale și arteriolare, fibroză interstițială și inflamație și mai ales obstrucții și dilatări ale tubilor distali și colectori, urmate de diminuarea numărului de nefroni funcționali. Nefropatia gutoasă are o evoluție insidioasă și numai rareori duce la moarte prin IRC. În schimb, în afecțiunile neoplazice limfo- sau mieloproliferative, în care există distrugeri masive celulare, în special ca urmare a tratamentului citostatic sau prin radiații, are loc o producere excesivă de acid uric cu precipitări de cristale de acid uric în segmentele terminale ale nefronului și IRA prin blocaj mecanic tubular.

Nefrolitiaza urică este prezentă la aproximativ 20% din gutoși, mai frecventă fiind la cei cu gută secundară. Dar mulți pacienți cu calculi de acid uric nu au nici gută și nici hiperuricemie și excreția urinară de acid uric este normală sau chiar crescută. În asemenea cazuri producerea calculilor este rezultatul unor modificări de volum sau reacție chimică a urinii, care favorizează precipitarea acidului uric.

Hipouricemiile

Hipouricemiile de multe ori sînt de cauze extrarenale, dar uneori apar ca urmare a unui defect renal de reabsorbţie a uraţilor. Uneori acest deficit însoţeşte multe alte defecte de reabsorbţie ca în boala Wilson, intoxicaţia cronică cu cadmiu etc., alteori este izolat. *Clearance*-ul uraţilor are valori variabile de la uşor crescut pînă la indicarea unei secreţii de uraţi. În unele cazuri în care *clearance*-ul uraţilor era uşor crescut (boală Wilson, boala Hodgkin) administrarea pirazinamidei a corectat hiperuricemia, dovedind că era vorba de un defect al reabsorbţiei postsecretorii, în schimb într-un alt caz a scăzut uşor *clearance*-ul, dovadă a unui defect de reabsorbţie presecretor şi, în sfîrşit, într-un alt caz *clearance*-ul crescut al uraţilor nu s-a modificat, dovedind că era un defect parţial de reabsorbţie a uraţilor cu absenţa totală a secreţiei tubulare. În insuficienţele renale cronice avansate cu uremie pirazinamida nu diminuă excreţia de uraţi, din cauza probabil a unei secreţii tubulare defectuoase (32). Dar mai probabil că defectul tubular afectează nu numai secreţia ci şi reabsorbţia uraţilor (75).

Reabsorbţia anionilor organici

Anumiţi anioni organici, printre care citratul, malatul, α-cetoglutaratul, acetoacetatul, β-hidroxibutiratul şi lactatul sînt eliminaţi normal prin urină în mici cantităţi, fiind reabsorbiţi din filtratul glomerular printr-un mecanism limitat de Tm. Transportul lor tubular este similar în multe privinţe cu cel al acidului uric, pentru cei mai mulţi fiind demonstrată existenţa unui transport bidirecţional.

Citratul reprezintă un constituent normal al urinii umane, avînd un rol specific în solubilizarea calciului, prin formarea unor compuşi nedisociabili care împiedică precipitarea de-a lungul tractului urinar sub formă de calculi de fosfat de calciu. Rinichiul participă astfel la reglarea concentraţiei plasmatice a citratului, fapt dovedit şi de constatarea că nefrectomia măreşte concentraţia plasmatică a citratului, modificare ce nu persistă mai mult de 24 ore, indicînd că metabolismul citratului şi nivelul său plasmatic sînt reglate şi extrarenal.

Captarea selectivă a citratului (ca de altfel şi a α-cetoglutaratului) numai de către rinichi şi ficat ar putea fi corelată cu prezenţa în aceste organe a proteinei Y sau ligandina, izolată din celulele tubilor proximali şi care ar fi un component al mecanismului de transport al citratului. La nivel renal o parte din citratul reabsorbit este oxidată, producînd aproximativ 15% din CO_2 renal, iar o altă parte este convertită în glucoză sau alţi produşi şi numai o mică parte este eliminată prin urină. Perfuziile cu cantităţi crescute de citrat în vederea stabilirii valorii Tm nu au dus la rezultate concrete la om, din cauza toxicităţii citratului asupra activităţii cardiace.

Excreţia urinară de citrat creşte prin perfuzia de citrat sau alţi componenţi ai ciclului Krebs (oxaloacetat, succinat, fumarat şi malat), precum şi în alcaloza prin blocarea cu malonat a conversiei succinatului în fumarat. Iniţial atribuită creşterii secreţiei de citrat de către celulele tubulare, creşterea excreţiei de citrat este probabil datorită şi blocării reabsorbţiei, fie prin competiţie pentru un transportor comun, fie prin sinteză crescută intracelulară de acid citric, al cărui nivel crescut inhibă reabsorbţia citratului din filtratul glomerular (65). Scăderea reabsorbţiei citratului a fost demonstrată în depleţia de potasiu, în stările de acidoză, prin administrare de săruri de calciu sau prin hiperestradiolemie. Datele existente permit concluzia că nivelul sanguin normal al

citratului rezultă din echilibrul dintre eliberarea citratului din oase şi utilizarea lui de către rinichi şi ficat. Citratul — substrat mai puţin accesibil ţesuturilor — este convertit la nivel renal în glucoză, combustibilul preferenţial al celulelor. În metabolismul renal citratul participă la reglarea sintezei lipidice locale (concentraţia sa în exces fiind inhibitoare pentru activarea fosfofructokinazei şi activatoare a acetil-CoA, un al doilea mecanism prin care ar putea creşte sinteza lipidică şi astfelc onservarea energiei).

Malatul este de asemenea reabsorbit tubular, avînd un Tm, stabilit experimental, de 4—6 mg/min (65). Valoarea Tm malatului este crescută prin administrare excesivă de fumarat. Faptul că perfuzia de citrat, α-cetoglutarat şi succinat măreşte sinteza tubulară de malat, *clearance*-ul său întrecînd rata filtrării, precum şi blocarea sintezei malatului prin malonat demonstrează existenţa secreţiei tubulare a malatului, putîndu-se vorbi fie de un flux bidirecţional, al cărui sens este guvernat probabil de concentraţia anionică urinară sau de concentraţia în celula tubulară, fie de două procese separate (reabsorbţie, secreţie) ale căror mecanisme intime sînt încă necunoscute.

α-cetoglutaratul, a cărui concentraţie plasmatică este foarte redusă (0,1 µmoli/ml), este un constituent esenţial al ciclului Krebs, fiind total reabsorbit din filtratul glomerular. Acest acid organic este captat în mod selectiv de rinichi şi ficat, proces legat de prezenţa numai în aceste organe a proteinei Y (ligandina), care este probabil un constituent al mecanismului de transport şi al acestui acid. Reabsorbţia tubulară a α-cetoglutaratului este un proces activ, care se face împotriva unui gradient electrochimic şi este limitat de Tm, a cărui capacitate întrece de peste 20 de ori concentraţia sa plasmatică, ceea ce subliniază rolul rinichiului nu în reglarea concentraţiei plasmatice a α-cetoglutaratului, cît mai ales în prevenirea pierderii sale în urină. Celulele tubulare extrag din sînge şi reabsorb din lumen α-cetoglutarat, cînd concentraţia acestui acid este mult crescută şi îl metabolizează în cadrul ciclului Krebs, în schimb, la concentraţii plasmatice normale rinichii nu extrag aproape deloc α-cetoglutarat din sînge.

Cercetări efectuate pe cîini au demonstrat că Tm normal al acestui acid organic (48 µmoli/minut) este crescut semnificativ în stările de acidoză — în acidozele respiratorii acute putînd ajunge pînă la 77 µmoli/min, iar în acidozele cronice metabolice pînă la 110 µmoli/min — şi diminuat pînă la 5—10 µmoli/min, în stările de alcaloză metabolică prin perfuzia de THAM — trisaminometan) sau în alcalozele respiratorii; de asemenea s-a dovedit şi existenţa unui flux bidirecţional, secreţia fiind însă pasivă şi realizîndu-se în sensul gradientului electrochimic. Se consideră că celulele tubulare ar funcţiona ca nişte pompe duble, ipoteză potrivit căreia α-cetoglutaratul ar fi transportat activ în celulele tubulare, de unde se scurge apoi pasiv în sîngele peritubular, iar în caz de concentraţia crescută înapoi în urină (65).

Acetoacetatul este complet reabsorbit din urină în condiţii normale, reabsorbţia făcîndu-se printr-un mecanism activ limitat de Tm (de aproximativ 30 mg/min) (65), care nu are o valoare constantă, deoarece experimental s-a dovedit că scade odată cu creşterea concentraţiei plasmatice, această „autodeprimare“ a reabsorbţiei fiind explicată prin autoinhibarea sistemului enzimatic implicat în transportul concentraţiilor excesive de substrat. Dar nu trebuie omis nici faptul că există şi unele etape comune şi deci interacţiuni în procesul reabsorbţiei acetoacetatului, fosfaţilor, sulfaţilor şi glucozei. În inaniţie şi în dia-

betul necontrolat crește concentrația plasmatică a acetoacetatului și, consecutiv, crește și excreția sa urinară proporțional cu nivelul plasmatic.

β-Hidroxibutiratul se reabsoarbe de asemenea printr-un mecanism activ limitat de Tm (la cîine 2—3 mg/kg/min). Excreția urinară a β-hidroxibutiratului este crescută semnificativ la creșteri ușoare ale concentrației plasmatice, pragul renal la om fiind de aproximativ 20 mg/100 ml.

Lactatul este controlat de asemenea și de rinichi în sensul că atunci cînd concentrația sa serică crește o parte din „excesul" de lactat este convertită de rinichi în glucoză, astfel fiind economisită glucoza din circulația sistemică și diminuată aciditatea sanguină (65). În condiții fiziologice lactatul este reabsorbit din ultrafiltratul glomerular printr-un mecanism activ, avînd Tm de aproximativ 75 mg/min. Existența acestui Tm a fost dovedită la animale la care este egal pentru izomerii D și L, cu toate că uneori sînt necesare concentrații mult mai mari de D-lactat decît de L-lactat pentru a satura Tm. Pragul renal la om este de aproximativ 60 mg/100 ml.

Reabsorbția sodiului

Sodiul este principalul cation al lichidelor extracelulare și, ca urmare, capitalul de Na^+ al organismului este strîns corelat cu volumul lichidelor extracelulare și cu volemia. Concentrația Na^+ în lichidele extracelulare este în funcție atît de cantitatea de sodiu, cît mai ales de capitalul hidric al organismului și, la rîndul ei, reprezintă factorul fundamental de care depinde osmolalitatea lichidelor extracelulare și, prin aceasta, starea de hidratare celulară. În cadrul bilanțului sodat al organismului eliminările urinare de Na^+ sînt singurul element ajustabil, eliminările pe celelalte căi nefiind reglabile în funcție de homeostazia sodiului. De aceea, eliminările urinare de Na^+ sînt foarte variabile, fiind controlate de mecanisme extrem de complexe.

Na^+ este prezent în ultrafiltratul glomerular în aceeași concentrație ca în plasmă (140 mEq/l sau 320 mg/100 ml), zilnic filtrînd aproximativ 25 000 mEq Na^+ (500—600 g), cantitate de 6 ori superioară întregului capital sodat al organismului. În condiții fiziologice din această cantitate 99% se reabsoarbe (aproximativ 1 mol/oră), în urină eliminîndu-se zilnic doar 100—200 mEq (5—8 g). Reabsorbția Na^+ este un proces activ, care necesită un aport continuu de O_2, reabsorbția a 20—30 Na^+ consumînd o moleculă de O_2, deci, pentru transportul tubular al Na^+ se consumă pe oră aproximativ 0,8 l O_2 (6% din consumul bazal al organismului). Reabsorbția Na^+ are loc de-a lungul tuturor segmentelor tubulare, dar cu intensități diferite, deoarece diversele segmente tubulare, fiind așezate în serie, funcția fiecăruia va depinde parțial de modificările compoziției lichidului tubular produse în segmentele anterioare. Cercetări minuțioase prin micropuncții și microperfuzii ale diverselor segmente tubulare, au precizat amploarea proceselor de reabsorbție în fiecare segment și au adus date utile pentru înțelegerea mecanismelor care controlează aceste procese (fig. 35).

În tubul proximal are loc reabsorbția a 60—70% din totalul sodiului ultrafiltrat, prin mecanisme predominant active, realizate cu consum energetic (energia fiind furnizată de procesele metabolice celulare), reabsorbția fiind izoosmotică, deci, fără modificări ale presiunii osmotice a lichidului tubular. Prin micropuncții s-au evidențiat diferențe funcționale între partea contortă și cea dreaptă a tubului proximal și chiar între segmentul inițial (primii

1—2 mm) şi cel distal al părţii contorte. În segmentul iniţial are loc o reabsorbţie intensă de lichid, cuplată cu transportul Na^+, care se face activ contra unui gradient electrochimic, măreşte reabsorbţia de lichide, proces care necesită Na^+. Mecanismul acestei interacţiuni nu constă în metabolizarea substanţelor respective pentru a furniza energia necesară reabsorbţiei Na^+,

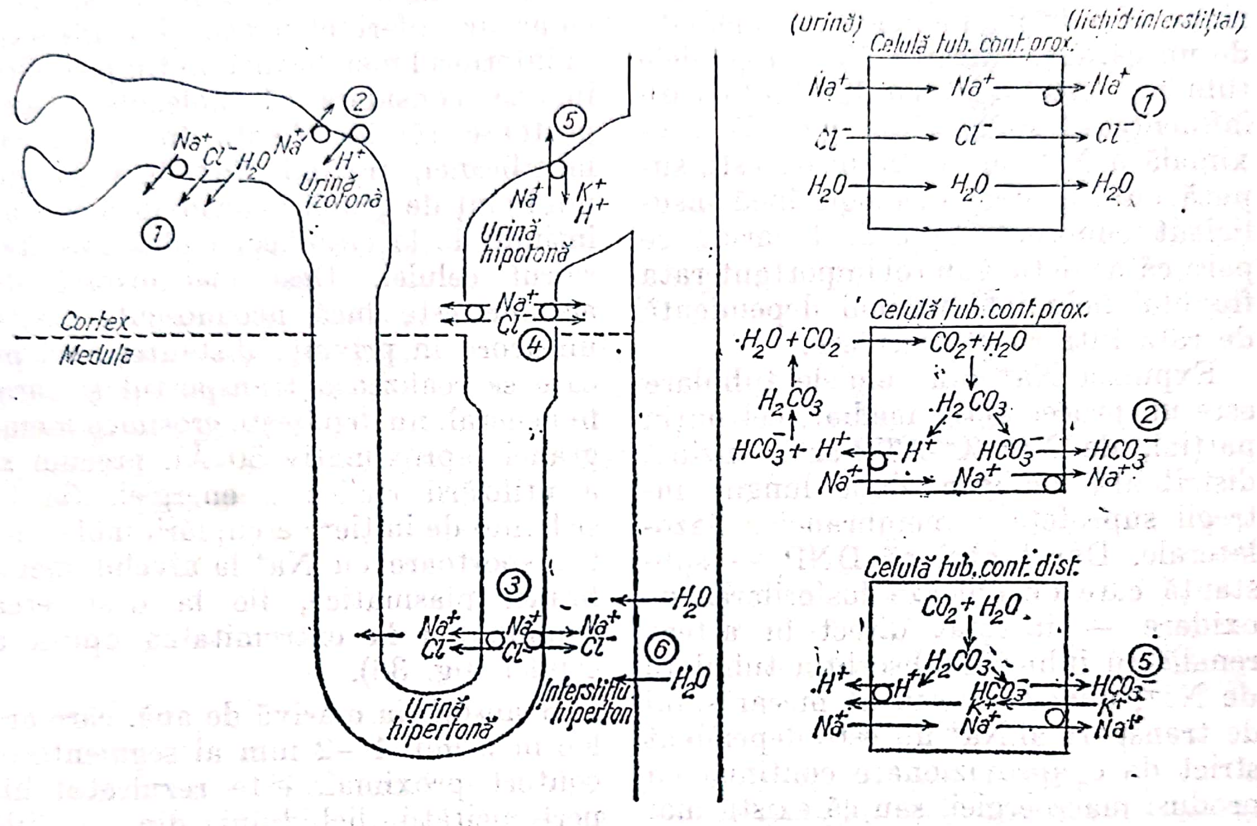


Fig. 35 — Reabsorbţia Na^+ şi a altor substanţe în tubul proximal (după Kurtzman şi Pillady, 1974).

dovadă fiind diminuarea reabsorbţiei atît a apei cît şi a Na^+ prin prezenţa în ultrafiltrat a unor substanţe osmoticactive (manitol, rafinoză), sau ca urmare a inhibării activităţii Na^+-K^+-ATP-azei (enzimă responsabilă pentru transportul activ al Na^+) prin ouabaină, sau scăderea K^+ în lichidul peritubular. Odată cu Na^+ în partea proximală a segmentului contort se reabsoarbe HCO_3^-, preferenţial faţă de Cl^-, şi de aceea concentraţia HCO_3^- în lichidul tubular scade şi cea a Cl^- creşte. De asemenea, în această primă parte a tubului proximal se reabsoarbe preferenţial glucoză, aminoacizi şi alte substraturi organice, ca urmare scăzînd rapid concentraţia lor în lumen. Prezenţa acestor substanţe în lumen ci aceste substanţe sînt cotransportate cu Na^+. Nu se poate exclude nici posibilitatea reabsorbţiei active şi independente de Na^+ a acestor substanţe în spaţiile laterocelulare, stimulînd astfel reabsorbţia de lichide printr-un efect osmotic.

Transportul Na^+ în celulele tubilor proximali se admite că s-ar realiza în două etape: intrarea pasivă în celule şi expulzia activă din celule în lichidul peritubular. În acest prim segment tubular celulele sînt conectate la nivelul suprafeţei lor luminale prin joncţiuni strînse, în timp ce lateral sînt separate de spaţii intercelulare în care există un lichid hiperosmotic. Interiorul celulelor tubulare mai electronegativ decît lumenul (existînd un

gradient de aproximativ 70 mV) și conținutul în Na^+ al celulei, mult mai mic comparativ cu cel al lichidelor interstițiale, favorizează intrarea Na^+ în celule printr-un proces pasiv, care nu este însă un simplu proces de difuziune, ci o difuziune facilitată, mediată de un cărăuș. Intrarea Na^+ în celulele tubulare este o etapă limitantă, care influențează reabsorbția globală proximală a Na^+ și, la rîndul ei, este supusă unui control fiziologic încă insuficient cunoscut, în cadrul căruia se pare că ar deține un rol important rata fluxului lichidian luminal dependentă de rata filtrării glomerulare.

Expulzia Na^+ din celulele tubulare este un proces activ mediat, cel puțin parțial, de Na^+-K^+-ATP-ază, enzimă distribuită omogen de-a lungul întregii suprafețe a membranelor bazolaterale. Dar faptul că DNP — substanță care decuplează fosforilarea de oxidare — injectat direct în artera renală nu inhibă reabsorbția tubulară de Na^+, dovedește sau că mecanismul de transport al Na^+ nu este dependent strict de o aprovizionare continuă cu produși macroergiei, sau că există mai multe mecanisme de transport. Probabil că în celulele tubulare renale ar exista două „pompe“ de Na^+ și anume: o pompă electrogenică blocată de acidul etacrinic, care transportă Na^+ în interstițiu, contribuind astfel la menținerea electronegativității celulare și o altă pompă de schimb cuplat Na^+-K^+, cu un raport de schimb variabil în diverse condiții experimentale, inhibată de ouabaină și de scăderea concentrației extracelulare a K^+ și care, nemodificînd semnificativ sarcinile electrice, nu influențează direct potențialul membranal al celulelor tubulare. Natura acestor „pompe“ rămîne încă neprecizată, caracteristicile lor biochimice permițînd doar emiterea unor ipoteze încă neverificate. Unii autori consideră aceste pompe ca niște molecule transportoare, care se combină cu Na^+ la marginea citoplasmatică a membranei luminale și îl eliberează la nivelul polului opus al celulei, de unde va trece în lichidele peritubulare. Potrivit unor ipoteze molecula transportoare s-ar rota, sau chiar ar suferi elongații și contracții în interiorul membranei, în timp ce alte ipoteze consideră că molecula transportoare rămîne fixată în interiorul membranei, trecînd Na^+ de-a lungul unui lanț de grupări carboxilice ce s-ar întinde de la citoplasmă pînă la exteriorul celulei. Deși mecanismul de acțiune este încă necunoscut, există un acord în privința distanței mici pe care se realizează transportul și care, în general, nu depășește grosimea memgranei (aproximativ 50 Å), precum și a utilizării ciclice a energiei, fie în sistemul de inițiere a cuplării moleculei transportoare cu Na^+ la nivelul membranei plasmatice, fie la desfacerea combinației la extremitatea opusă a celulei (fig. 36).

Reabsorbția masivă de apă, care are loc în primii 1—2 mm ai segmentului contort proximal, este rezultatul hipertonicității lichidului din spațiile laterocelulare, menținută prin expulzia permanentă a Na^+ intrat pasiv în celulele tubulare datorită mecanismelor de pompă. Se menține astfel un mic gradient osmotic, între lichidul tubular și cel din spațiile laterocelulare, la care contribuie poate și reabsorbția activă a unor substanțe organice (glucoză, aminoacizi etc.), gradient care asigură transportul permanent de lichide din lumen în spațiile pericelulare, de unde apoi vor fi transportate în capilare.

Conform acestei ipoteze, acceptată actualmente de către cei mai mulți autori, teoretic orice lichid care traversează epiteliul tubular și ajunge în spațiile pericelulare poate transporta pasiv și Na^+ din lichidele tubulare. Deci, cu toate că în acest segment tubular reabsorbția Na^+ se face pre-

dominant activ, există şi o reabsorbţie pasivă, a cărei importanţă cantitativă nu este încă cunoscută.

În porţiunile următoare ale segmentului contort proximal procesele de transport al Na^+ diferă oarecum, deoarece s-a modificat parţial şi compoziţia lichidului tubular, ca urmare a proceselor de reabsorbţie care au avut loc în porţiunea iniţială. Scăderea concentraţiei glucozei, a aminoacizilor şi a altor substanţe diminuă şi reabsorbţia Na^+, la aceasta contribuind şi pozitivarea voltajului din cauza reabsorbţiei glucozei şi a aminoacizilor, care menţineau voltajul negativ şi creşterea concentraţiei anionilor, în special a Cl^-. De aceea, cu toate că şi în această parte a tubului proximal reabsorbţia Na^+ se face predominant activ, se admite că reabsorbţia pasivă ar avea un rol mai important. S-a sugerat că o bună parte din sare şi apă s-ar reabsorbi în segmentul drept pasiv, datorită gradientelor de concentrare a K^+ şi HCO_3^- şi a voltajului pozitiv însoţitor. Nu s-a precizat încă importanţa acestui proces, dar s-a arătat că inhibitorii Na^+-K^+-ATP-azei nu diminuă reabsorbţia tubulară proximală a Na^+ decît cu 35%.

Reabsorbţia de lichide în tubul contort proximal este influenţată de o serie de factori fizici, care acţionează

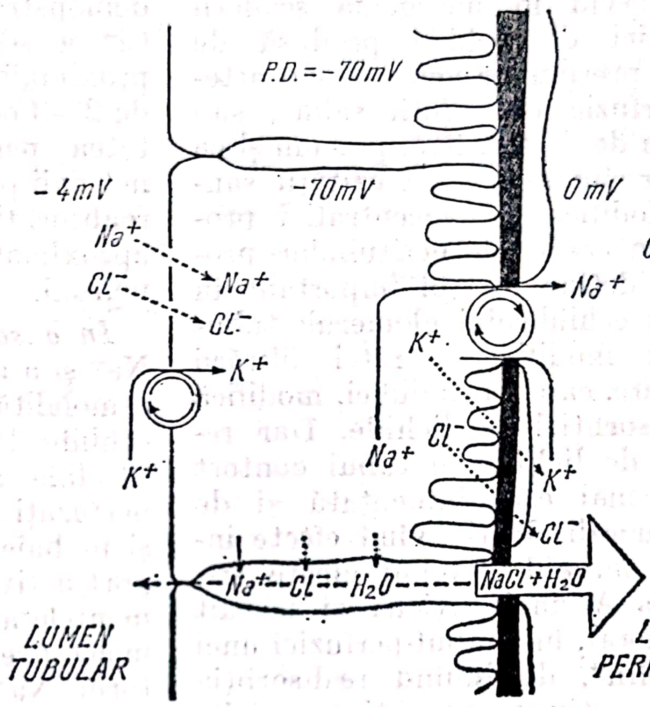


Fig. 36 — Reprezentare schematică a transportului Na^+, Cl^- şi apei prin epiteliul tubului proximal; liniile întrerupte reprezintă difuziunea pasivă de-a lungul gradienţilor electrochimici, liniile continui transportul activ (după Pitts, 1974).

influenţînd presiunile hidrostatică şi coloidosmotică din capilarele peritubulare (presiunile venoase şi arteriale renale, presiunea ureterală, hematocritul, concentraţia proteinelor plasmatice etc.). Astfel există un gradient al presiunilor coloidosmotice între lichidul tubular aproape lipsit de proteine şi sîngele capilar, care ar putea favoriza reabsorbţia pasivă de lichide, în acelaşi sens acţionînd şi gradientul presiunilor hidrostatice superioare în tub celor din capilare. Dar, permeabilitatea epiteliului tubului contort proximal nu poate fi învinsă de către aceste gradiente presionale, care ar acţiona mai ales indirect, exercitînd efecte modulante locale la nivelul suprafeţei peritubulare. Mecanismul acestor efecte se crede că implică o modificare a conductanţei electrice a epiteliului, scurgerea de lichid realizîndu-se printre celule şi nu prin ele (calea şuntului intercelular). Deoarece

transportul net de lichide totuşi scade, apare probabil că lichidele, sau doar substanţele solvite, retrodifuzează din spaţiile intercelulare în lumenul tubular, scăzînd astfel forţa care favorizează transportul de lichide. Aceşti factori fizici intervin în patogenia scăderii reabsorbţiei de lichide produsă de creşterile presiunilor venoase sau arteriale, perfuzia de soluţii saline, sau injectarea de acetilcolină, precum şi ca urmare a diminuării viscozităţii sanguine. Modificarea concentraţiei proteinelor în capilarele peritubulare probabil că deţine un rol important în realizarea echilibrului glomerulo-tubular, prin modificarea ratei filtrării glomerulare, care, la rîndul ei, modifică rata reabsorbţiei de lichide. Dar reabsorbţia de lichide în tubul contort proximal mai este infuenţată şi de factori umorali, PTH avînd efecte inhibitoare, iar aldosteronul efecte stimulatoare. Ar mai acţiona şi un alt factor umoral, în timpul perfuziei unei soluţii saline, diminuînd reabsorbţia sării, prin acţiune, cel puţin parţială, la nivelul tubului contort proximal.

Ca urmare a proceselor de transport menţionate, la sfîrşitul segmentului contort al tubului proximal, volumul ultrafiltratului a scăzut cu 1/3—2/3 după cum s-a dovedit prin micropuncţii.

În segmentul drept al tubului contort proximal *(pars recta)*, deşi structura celulară este similară cu cea a celulelor din segmentul contort, transportul activ al Na^+ realizează şi aici o absorbţie de lichide şi un voltaj, dar numai de aproximativ jumătate comparativ cu valorile din segmentul contort. Na^+ este transportat activ contra unui gradient electrochimic, iar Cl^- este transportat, probabil pasiv, graţie voltajului uşor negativ în lumen. Merită subliniat faptul că în acest segment tubular are loc secreţia intensă a unor acizi organici (printre care PAH), putînd afecta reabsorbţia de lichide şi chiar inversa transportul apei, deoarece creşterea concentraţiei lor în lumen atrage apa prin osmoză. Datorită căii şuntului paracelular segmentul drept al tubilor proximali are o permeabilitate crescută pentru apă şi sare şi o rezistenţă electrică mai scăzută decît segmentul contort. S-a demonstrat că permeabilitatea pentru Cl^- a segmentului drept al tubilor proximali ai nefronilor superficiali este de 2—3 ori mai mare decît permeabilitatea pentru Na^+, invers decît la nefronii profunzi, cu toate acestea rata reabsorbţiei de lichide s-a dovedit aproximativ egală la ambele tipuri de nefroni.

In ansa Henle continuă reabsorbţia Na^+ şi a apei, contribuind la ajustarea osmolalităţii urinii şi la menţinerea echilibrului salin glomerulo-tubular. Studiile *in vitro*, efectuate pe tubi perfuzaţi cu soluţii simetrice în lumen şi în baie, nu au evidenţiat un transport activ al Na^+ în nici unul din segmentele ansei şi de aceea s-a admis că în acest segment al nefronului transportorul Na^+ şi al apei se face pasiv. Cercetări mai recente efectuate pe iepuri au dovedit că este posibil ca o cantitate redusă de Na^+ să se reabsoarbă activ, dar nu s-a precizat încă importanţa cantitativă a acestui proces. Cercetările prin micropuncţii au adus ulterior o serie de precizări, demonstrînd că permeabilitatea pentru apă este mare în ramura descendentă a ansei şi foarte scăzută în ramura ascendentă, iar permeabilitatea pentru Na^+ şi uree este mai mare în ramura ascendentă decît în cea descendentă, permeabilitatea pentru Na^+ depăşind pe cea pentru uree. Deci, în acest segment al nefronului apare o diferenţă netă între permeabilitatea pentru apă şi cea pentru anumiţi constituenţi ai lichidului tubular. Prin micropuncţii s-a arătat că în ansa Henle se reabsoarbe sub 15% din apa filtrată, proporţional reabsorbindu-se mai multă sare decît apă şi, de aceea, la sfîrşitul ansei lichidul este hipoton. Rata reab-

sorbţiei Na^+ depinde direct de sarcina de Na^+ venită din tubul proximal, dovadă fiind constatările că în timpul expansiunii de volum extracelular prin perfuzia unei soluţii saline, în ansa Henle ajunge o cantitate mai mare de Na^+ şi apă şi, ca urmare, creşte reabsorbţia absolută atît de Na^+ cît şi de apă (90), iar ocluzia arterei sau venei renale, care diminuă aportul de Na^+ şi apă în anse, scade net reabsorbţia lor. Transportul Na^+ şi al apei din spaţiile intercelulare în capilarele peritubulare depinde de presiunile oncotică şi hidrostatică, deşi probabil că mai intervin şi alţi factori încă nestudiaţi.

Trebuie subliniat că segmentele tubulare situate între sfîrşitul tubului proximal şi începutul celui distal deţin un rol important în modificarea osmolalităţii lichidului tubular, aici acţionînd mecanismul de concentrare prin contracurent (a se vedea şi capitolul „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului"). Micropuncţiile au demonstrat că osmolalitatea lichidului tubular creşte progresiv în ramura descendentă a ansei şi, apoi, scade în ramura ascendentă prin reabsorbţia Na^+, care se depozitează în interstiţiul renal şi se echilibrează cu sîngele din vasele drepte. Mai recent (43), s-a emis o altă ipoteză conform căreia Na^+ este pompat în ramura ascendentă a ansei, iar stratificarea osmotică, cu maximum de osmolalitate la vîrful papilei, este explicată printr-o combinaţie particulară a permeabilităţii membranei pentru uree, apă şi Na^+ în diversele segmente ale ansei şi ale conductelor colectoare. Acest model „pasiv" postulează o impermeabilitate totală pentru substanţele solvite şi o mare conductanţă hidrostatică a ramurii descendente a ansei, concomitent cu o permeabilitate pentru Na^+ şi uree, dar nu şi pentru apă, în ramura ascendentă. Lichidul tubular se va concentra în ramura descendentă prin pierdere osmotică de apă, iar în ramura ascendentă se va dilua prin pierdere netă de Na^+, în exces faţă de cîştigul net în uree, printr-un proces de difuziune pasivă. Lichidul care intră în ramura ascendentă va conţine deci Na^+ în concentraţie superioară celei a lichidului interstiţial, care are însă aceeaşi presiune osmotică datorită Na^+ şi ureei şi de aceea are loc un schimb osmotic, Na^+ ieşind în lichidul interstiţial şi intrînd în schimb ureea. Astfel, la sfîrşitul ramurii ascendente se ajunge la hipoosmolalitate, concentraţia Na^+ fiind mai mică cu aproximativ 50 mEq/l comparativ cu cea din plasma vaselor sanguine adiacente (43).

În segmentul gros al ansei, care se întinde de la sfîrşitul ramurii ascendente subţiri pînă la macula densa (segmentul de diluţie), are loc diluţia în continuare a lichidului tubular prin reabsorbţia în exces a Na^+ faţă de apă, proces care se produce indiferent dacă urina finală este concentrată sau diluată. În acest segment tubular Cl^- este transportat activ în afara tubului, contra unui gradient electrochimic, voltajul transepitelial fiind orientat pozitiv în lumen, iar Na^+ este transportat pasiv, epiteliul segmentului de diluţie fiind foarte permeabil pentru Na^+. Voltajul pozitiv în lumen reprezintă o forţă pentru reabsorbţia pasivă nu numai a Na^+ dar şi a altor cationi (Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^+), care se reabsorb de asemenea în acest segment.

Rata reabsorbţiei Na^+ în segmentul gros depinde direct de sarcina de Na^+ care ajunge aici, analog cu echilibrul glomerulo-tubular din tubul contort proximal, dar avînd mecanisme diferite. Variaţiile ratei de reabsorbţie a Na^+ în segmentul de diluţie depind de concentraţia Na^+ în lumen, care în mod normal ajunge la o stare de echilibru înainte de terminarea acestui segment şi ca urmare în porţiunile terminale ale nefronului se va mai

reabsorbi doar o cantitate redusă de Na^+. Creşterea sarcinii de Na^+ care ajunge în segmentul gros măreşte concentraţia Na^+ pe o anumită porţiune a tubului şi consecutiv măreşte şi reabsorbţia Na^+.

În tubul distal, care se întinde de la macula densa pînă la vărsarea într-un tub colector, ajunge un lichid hipoosmotic şi aici are loc un transport activ de Na^+, contra unui gradient de potenţial electrochimic. La şobolanii în nondiureză în tubul contort distal se reabsorb 0,3 mEq Na^+/minut, sau aproximativ 7% din sarcina de Na^+ filtrată (43), ceea ce corespunde la o rată de transport de 31 pEq Na^+/secundă şi/mm^3 de tub contort distal, deci aproximativ 1/3 din rata reabsorbţiei Na^+ în tubii contorţi proximali. Rata reabsorbţiei transepiteliale a Na^+ în condiţii normale scade direct proporţional cu concentraţia intraluminală a ionului şi creşte de cîteva ori cînd creşte sarcina de Na^+ care ajunge la acest nivel ca urmare a unei încărcări cu sare. S-a constatat că reabsorbţia fracţională a Na^+ în tubii contorţi distali rămîne relativ constantă, la 80% din sarcina de Na^+ care intră în acest segment, cînd sarcina este crescută pînă la de 10 ori (43). Capacitatea crescută a tubului contort distal de a reabsorbi Na^+ reprezintă o „a doua linie de apărare" în menţinerea echilibrului sodat cînd creşte rata filtrării sau scade reabsorbţia proximală, precum şi atunci cînd cresc pierderile de Na^+ după administrarea de diuretice care inhibă reabsorbţia Cl^- în segmentul ascendent al ansei (furosemid, acid etacrinic, mercuriale). Deci, mecanismele de transport al Na^+ în tubii contorţi distali sînt obişnuit nesaturate, dar capacitatea lor de transport este limitată şi de aceea este depăşită ca urmare a unor încărcări mari de Na^+.

Gradienţii de concentrare în tubul distal sînt influenţaţi şi de concentraţia ureei în lichidul ajuns aici, o parte din ureea care ajunge în tubii colectori reintră în ansele Henle şi este concentrată în tubii contorţi distali (43), segment caracterizat printr-o permeabilitate redusă pentru uree. Ratele ridicate ale fluxului urinar scad recirculaţia ureei. Deoarece lichidul din tubul distal se echilibrează cu plasma sanguină, concentraţia ureei din lichidul tubular influenţează nivelul de creştere a Na^+ la creşterea ratei de ajungere a Na^+ în tubul distal. La rate scăzute ureea recirculă în mari cantităţi, se concentrează în tubii distali ca urmare a reabsorbţiei apei şi permite realizarea unor gradienţi mari de concentraţie a Na^+, iar la rate scăzute recirculă cantităţi mai mici de uree şi o fracţiune mai mare din concentraţia substanţelor dizolvate va fi favorizată de Na^+.

Rata reabsorbţiei Na^+ (şi a secreţiei K^+) în tubii distali este influenţată de mineralocorticoizi. La şobolanii adrenalectomizaţi nu mai are loc scăderea concentraţiei Na^+ prin reabsorbţia sa în tubii contorţi distali, deficitul fiind corectat la 60—90 minute după administrarea de aldosteron, timp necesar pentru sinteza proteinei prin intermediul căreia acţionează hormonul, mărind permeabilitatea membranei luminale a celulelor la Na^+ sau stimulînd expulzia activă a ionului la polul opus al celulei. În cadrul acţiunii aldosteronului un rol important deţine Na^+-K^+-ATP-aza din celulele tubilor distali, a cărei activitate este stimulată la 60 minute după administrarea hormonului (43).

În tubii colectori, care încep de la joncţiunea periferică a tubilor contorţi distali şi se termină în medulara externă, permeabilitatea pentru apă este foarte redusă, dar este mult crescută sub acţiunea ADH. Există o reabsorbţie netă a Na^+, care în lipsa ADH determină o uşoară diluţie suplimentară a urinii, dar în prezenţa ADH, ca urmare a reabsorbţiei nete de apă prin osmoză, creşte concentraţia

lichidului tubular. Deci lichidul care părăsește acest segment tubular, în funcție de prezența sau absența ADH, poate fi izoosmotic sau hipoosmotic. Na^+ se reabsoarbe prin mecanisme active, iar transportul Cl^- probabil că se face pasiv, pe baza voltajului înalt, orientat negativ în lumen. Transportul Na^+ este legat la acest nivel de cel al K^+, printr-un mecanism încă necunocut. Transportul Na^+ din lumen determină un puternic voltaj negativ, iar transportul K^+ și al H^+ în lumen voltaje pozitive mai mici, din suma algebrică a acestor voltaje rezultînd voltajul net negativ. Inhibarea transportului Na^+ și K^+ prin ouabaină sau amiloride inversează polaritatea, lumenul devenind pozitiv din cauza secreției de H^+, dovedind că sistemul pentru secreția H^+ în tubii colectori este separat de sistemul de transport al Na^+ și K^+. Sistemul de transport activ al Na^+ din tubii colectori acționează relativ lent, dar este foarte eficient. De exemplu *in vitro* rata absolută de reabsorbție a fost doar de 25% ca rapiditate față de cea din tubii contorți proximali, dar concentrația Na^+ în lumen a scăzut la 1/10 față de cea din baia de organe. Reabsorbția Cl^- se face pasiv în acest segment fiind stimulată de voltaj.

În ducturile colectoare papilare are loc de asemenea o reabsorbție activă a Na^+, determinînd un voltaj negativ în lumen, iar Cl^-, se reabsoarbe, cel puțin parțial, pasiv pe baza diferenței de voltaj, dar nu se poate exclude și posibilitatea unui transport activ. Cercetări experimentale pe șobolani au arătat că în condiții de antidiureză în acest segment se reabsoarbe doar 3% din cantitatea de Na^+ filtrată. Dar atunci cînd animalele erau în depleție sodată în ducturile colectoare papilare concentrația Na^+ în lichidul tubular a scăzut dela 44 mEq/l la 11 mEq/l, aceeași scădere prezentînd și Cl^-. În condiții bazale în ducturile papilare se reabsorabe 50% din cantitatea de Na^+ ce ajunge în acest segment, în depletiile sodate la șobolani reabsorbția crește la 80%, iar consecutiv încărcării cu sare reabsorbția scade la 28%. Permeabilitatea pentru apă este redusă în acest ultim segment tubular, în absența ADH lichidul tubular diluîndu-se suplimentar ca urmare a reabsorbției de sare. În schimb, ADH mărește mult permeabilitatea pentru apă, mecanism deosebit de important pentru concentrarea urinii.

Fiziopatologia reabsorbției sodiului

Fiziopatologia reabsorbției sodiului este prezentată pe larg în capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului".

Reabsorbția și secreția K^+

Gradientul de concentrație al K^+ între mediul celular și cel extracelular — factor esențial pentru anumite procese vitale, printre care excitabilitatea neuromusculară, metabolismul glucidic și reglarea enzimatică a proceselor de sinteză și secreție — este menținut atît prin activitatea „pompei cuplate Na^+-K^+" de la nivelul membranelor celulare, cît și printr-un echilibru dinamic permanent între aport și eliminări. Aportul de K^+ fiind variabil în funcție de alimentație, controlul capitalului de K^+ al organismului și al concentrației K^+ în mediile extracelulare este realizat prin reglarea eliminărilor, care se efectuează în condiții fiziologice în proporție de 80—95% prin urină, iar restul prin scaun (10—12 mEq/zi) și prin sudoare (5—20 mEq/l). Cercetările efectuate pe diverse modele experimentale, verificate și la om, au precizat rolul diverselor segmente ale nefronului în procesul

extrem de complex al excreţiei urinare a K^+.

Excreţia urinară zilnică de K^+ este de aproximativ 1 mEq/kg corp, cu variaţii circadiene fiind mai mare ziua decît noaptea, şi este semnificativ modificată de conţinutul potasic al alimentaţiei. Astfel s-a dovedit că aportul crescut de K^+ este urmat de stimularea rapidă a eliminărilor urinare potasice, capacitatea maximă de eliminare renală fiind de aproximativ 200 mEq/24 ore după îmcărcare acută şi de 350 mEq/24 ore după încărcări cronice, iar în cazul unei alimentaţii practic lipsită de K^+, după cîteva zile de eliminări renale superioare aportului, atunci cînd rezervele de K^+ ale organismului au scăzut cu 20%, eliminările urinare de K^+ scad marcat, obişnuit sub 10 mEq/24 ore.

K^+ este filtrat glomerular, reabsorbit în cea mai mare parte în segmentul proximal tubular şi secretat în cel distal (6). Procesele tubulare de reabsorbţie şi secreţie s-au dovedit a fi extrem de complexe, fiind cuplate cu eliminările urinare de Na^+ şi H^+ şi fiind controlate de mineralocorticoizi. Încă din 1950 s-a emis ipoteza că eliminările urinare de K^+ depind în mare măsură de prezenţa Na^+ în lichidul din tubul distal şi a aldosteronului în sînge, concentraţia plasmatică a K^+ şi a H^+ acţionînd ca factori modulatori ai ratei de secreţie tubulară, ipoteză care a fost confirmată total de cercetările ulterioare (5).

K^+ filtrează prin membrana glomerulară, avînd un *clearance* similar celui al inulinei, fapt dovedit prin puncţia directă a glomerulilor superficiali la o suşă mutantă de şobolani Wistar. Zilnic filtrează glomerular aproximativ 900 mEq K^+ (cu o rată de aproximativ 0,6 mEq/min), din totalul de 3 000—3 500 mEq K^+ care se găsesc în organismul unui adult şi din care numai 2% se află în lichidele extracelulare.

În tubul proximal, respectiv în cele 2/3 iniţiale ale acestui segment care pot fi explorate direct prin micropuncţie, se reabsoarbe 60—70% din cantitatea totală de K^+ filtrat. Raportul concentraţiei K^+ în lichidul din tubul proximal faţă de concentraţia serică a K^+ a fost găsit între 0,8—1,2, deci cele două concentraţii nu diferă semnificativ. În condiţii fiziologice rata reabsorbţiei K^+ de-a lungul tubului contort proximal este puternic cuplată cu cea a Na^+ şi a apei, dar administrarea de acetazolamidă sau nefrectomia unilaterală deprimă numai reabsorbţia tubulară a Na^+, nu şi pe aceea a K^+, dovedind că transferul K^+ este reglat independent de cel al Na^+ şi al apei. Perfuzia segmentelor drepte de tub proximal izolat a evidenţiat de asemenea o netă reabsorbţie a K^+, dar la o rată inferioară celei din segmentul contort (fig. 37).

În ansa Henle transportul K^+ pare a fi diferit în nefronii corticali şi în cei juxtamedulari. Prin micropuncţii s-a arătat că în tubii distali ai nefronilor corticali ajunge doar o cantitate de K^+ de 10—15% din cea filtrată, proporţie inferioară celei din segmentele terminale ale tubului contort proximal, dovadă a continuităţii reabsorbţiei K^+ şi în segmentul descendent al ansei. Fracţiunea de K^+ care ajunge în tubii distali este aproape independentă de variaţiile excreţiei finale a ionului, chiar cînd acestea se modifică pînă la de 200 de ori (52). În tubii distali ai nefronilor juxtamedulari lichidul recoltat prin micropuncţii s-a dovedit îmbogăţit în K^+, după ce a străbătut segmentul descendent al ansei Henle concentraţia K^+ în lichidul tubular fiind uneori superioară celei filtrate şi depinzînd strîns de secreţia K^+ în nefronul distal. Astfel concentraţia K^+ în lichidul recoltat de la capătul distal al ramurii descendente a ansei este crescută după încărcări acute sau cronice de K^+ (40) (79) şi este rapid diminuată după administrarea unui diuretic care blochează

secreţia de K^+ în tubii distali şi colectori (amiloride) (71). Importanţa secreţiei de K^+ în ansele Henle ale nefronilor justamedulari este încă neprecizată, deoarece nu se ştie dacă procesul are loc şi în ansele Henle ale nefronilor corticali şi nici dacă K^+ secretat în lichidul ansei descendente nu se reabsoarbe înainte de a ajunge în tubii distali (27).

În tubii distali — segment tubular extrem de complex morfologic şi funcţional — lichidul ajuns, probabil aproape lipsit de K^+, se îmbogăţeşte rapid în K^+. Se admite că aproape întreaga cantitate de K^+ din urina finală este rezultatul activităţii secretorii a tubilor distali şi a celor colectori, excepţie făcînd doar anumite situaţii speciale (diureza osmotică, expansiunea masivă a volumului lichidelor extracelulare, administrarea de furosemid), cînd cantităţile crescute de K^+ care ajung la nivelul tubului contort distal contribuie direct la excreţia urinară a K^+ (27). Secreţia K^+ în tubii distali, care probabil că este mai intensă în ultima parte a tubilor distali comparativ cu partea lor proximală, este influenţată de numeroşi factori printre care: modificările echilibrului acido-bazic, anumite diuretice, modificările aportului alimentar de K^+, corticosteroizii, administrarea unor cantităţi crescute de lichide şi Na^+, modificările adaptative după pierderile de parenchim renal etc.

În tubii colectori continuă să se secrete K^+, de altfel fiind cunoscută capacitatea extinsă a tubilor renali de a secreta K^+ sub tubii distali. Tubii colectori corticali secretă K^+, proces inhibat de amiloride şi acidificare şi stimulat de către DOCA (61) deşi în condiţii de kaliureză maximă ei secretă K^+. Reabsorbţia K^+ în tubii colectori papilari este stimulată prin administrarea unei alimentaţii sărace în K^+, dar şi în Na^+, precum şi prin deshidratare.

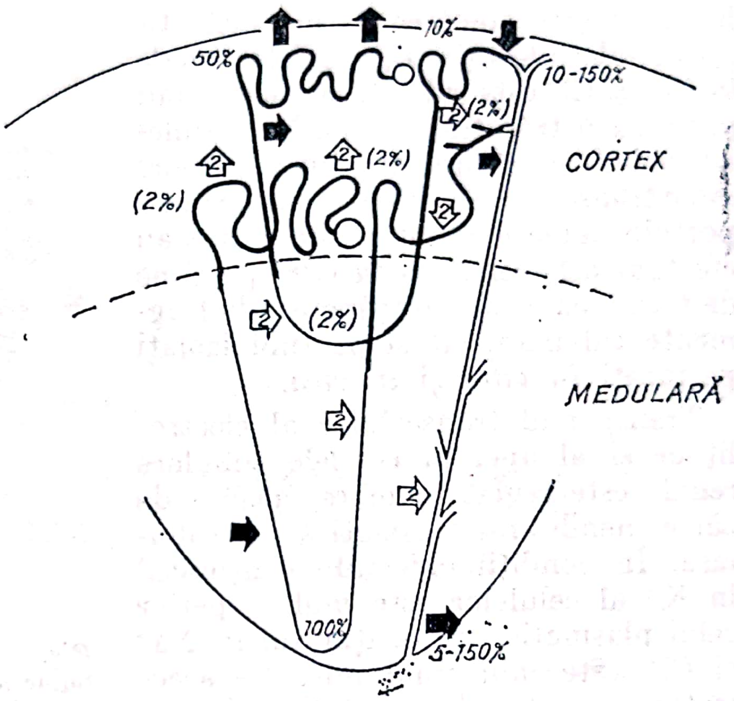


Fig. 37 — Reprezentare schematică a structurilor tubulare ale nefronilor corticai şi juxtamledulari. Numerele indică (acolo unde se ştie), ratele de descărcare fracţională a K^+ (în procente faţă de sarcina filtrată). Săgeţile arată direcţia transportului K^+: reabsorbţia sau secreţia (după Giebisch, 1979).

Experienţele prin micropuncţii la diverse niveluri ale tubului au arătat deci că K^+ este reabsorbit intens în tubul proximal şi ramura ascendentă a ansei Henle şi este secretat în tubii distali şi colectori, întreaga cantitate de K^+ din urina finală fiind rezultatul secreţiei ionului în nefronul distal (30).

Mecanismele şi transportul celular al K^+

Mecanismele transportului celular al K^+ sînt reprezentate de forţele electrochimice care acţionează de partea luminală şi de cea peritubulară a membranelor celulare tubulare. La fel ca

în alte celule, K^+ este principalul cation din celulele tubulare renale, determinările efectuate demonstrînd în celulele mari ale nefronului proximal o cantitate de K^+ superioară celei din celulele nefronului distal, deși concentrația cationului în apa celulară probabil că este similară în diversele tipuri celulare. Conținutul celulelor renale în Na^+ și Cl^- este ridicat, aceasta fiind probabil o trăsătură comună a celulelor polare care prezintă un transport ionic transcelular. Pentru studiul transportului ionic în celulele tubulare s-au efectuat atît cercetări *in vitro* pe cupe de țesut renal sau pe suspensii de fragmente tubulare, cît și pe tubi izolați perfuzați *in vitro* și *in vivo*.

Transportul transcelular al electroliților și al apei în celulele tubulare renale este reglat în mare măsură de către membrana plasmatică peritubulară. În condiții obișnuite conținutul în K^+ al celulelor este mult superior celui plasmatic, iar conținutul în Na^+ și Cl^- este mult mai mic. Deoarece izotopii acestor ioni intră și ies cu ușurință în și din celule, este necesar să se admită existența unor mecanisme care măresc continuu concentrația celulară a K^+ și diminuă pe cea a Na^+ și Cl^-, mecanisme care au primit denumirea de „pompe". Există indiscutabil o „pompă de Na^+", care acționează la nivelul marginii peritubulare a tuturor celulelor renale, eliminînd ionul din citoplasmă în sînge. Mecanismul intim de funcționare al pompei nu este încă elucidat, după unii autori eliminarea Na^+ ar fi strîns cuplată cu intrarea K^+ printr-un mecanism activ, funcționînd cu energia eliberată de ATP și inhibat de către ouabaină, după alți autori eliminarea Na^+ ar fi selectivă, iar intrarea K^+ ar fi consecința unei diferențe de potențial care ar atrage ionul în celulă (fig. 38). Conform primei ipoteze atît Na^+ cît și K^+ ar fi transportați activ și, ca urmare a egalității translocației ionice, nu s-ar produce o forță electromotrice (mecanism „neutru"), în timp ce a doua ipoteză consideră mișcările K^+ pasive, consecutive unei forțe active generată de eliminarea Na^+ (mecanism „electrogenic"). De altfel conform ipotezei electrogenice nu trebuie admis un cuplaj obligator al Na^+ cu K^+, deoarece și alți ioni și în special Cl^-, se pot mișca la fel ca K^+, expulzia Cl^-, opusă pătrunderii K^+ în celule, depinzînd de permeabilitatea diferită a acestor ioni. În sfîrșit, s-a emis și o ipoteză care a încercat să încorporeze ambele pompe, postulînd că pompa cuplată Na^+-K^+ ouabainsensibilă ar deține rol în reglarea concentrațiilor celulare ale ionului, iar cealaltă pompă ouabaininsensibilă, dar sensibilă la acid etacrinic, ar fi importantă reglînd volumul celular (27). Prin determinarea conținutului intracelular al K^+ izotopic sau chimic și a

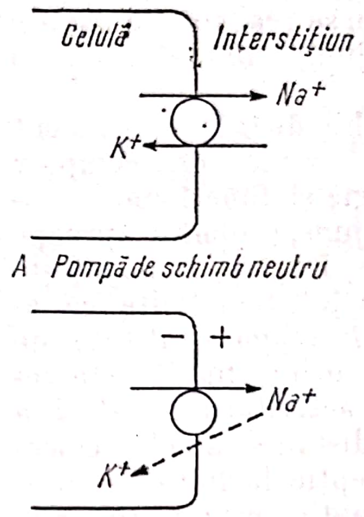


Fig. 38 — Modele de transport peritubular al cationilor în tubii renali. A. Pompă de schimb neutră, Na^+ și K^+ sînt pompați prin membrana peritubulară fără a-și pierde sarcina. Prin concentrația crescută intracelulară a K^+ se creiază o diferență de potențial chimic transmembranar. B. Na^+ este expulzat creind o diferență de potențial electric transmembranar care atrage K^+ în celulă (după Grantham J., 1975).

diferenţei de potenţial dintre lumenul tubular şi sînge, într-o stare apropiată de cea de echilibru, s-a putut determina de asemenea la nivelul diverselor segmente tubulare dacă transportul la nivelul membranelor lumi-

bil că se face pasiv. Administrarea de acetazolamidă, care inhibă transportul de H^+ prin tubul proximal, deşi împiedică atît creşterea concentraţiei Cl^- cît şi dezvoltarea de potenţiale lumen-pozitiv, nu influenţează reab-

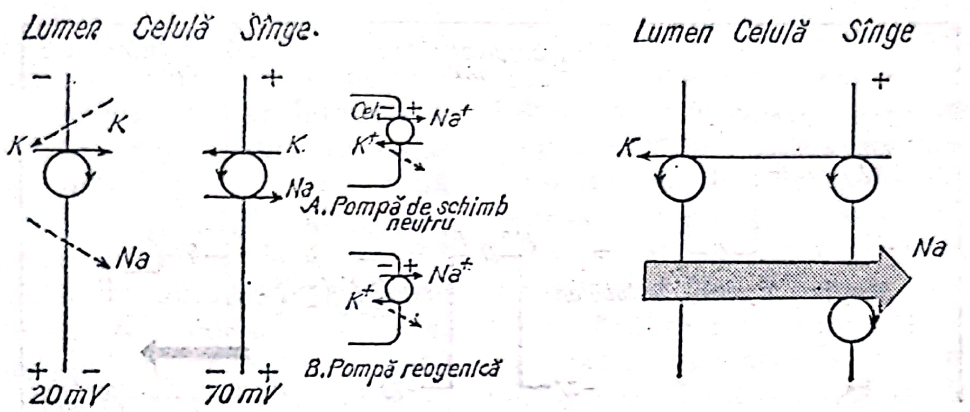


Fig. 39 — Reprezentare schematică a componentelor esenţiale ale transportului tubular al Na^+ şi K^+. În stînga celulă a tubului distal, în dreapta celulă a tubului colector cortical cu pompă secretorie activă de K^+ în membrana celulară luminală (după Giebisch 1979).

nale şi peritubulare se face activ sau pasiv.

Tubii proximali, în special porţiunea lor contortă, reabsorb mare parte a K^+ filtrat, dar în timpul reabsorbţiei nete a K^+ nu s-a evidenţiat decît un minim gradient de concentraţie între lichidul din tubi şi sîngele din capilarele peritubulare. Segmentele iniţiale ale nefronului au o rezistenţă transepitelială scăzută şi menţin în general o diferenţă de potenţial electric cu lumenul, care este uşor negativ la începutul tubului contort proximal şi uşor pozitiv la sfîrşitul lui, probabil, şi în segmentul drept (fig. 39).

S-au adus o serie de argumente pentru transportul activ al K^+ în tubul proximal. Astfel diferenţa potenţialului electric transtubular de cîţiva mV în segmentul iniţial al tubului proximal arată că reabsorbţia netă a K^+, care are loc aici contra unui gradient de potenţial electric, nu poate fi decît activă, iar în segmentele terminale, în care diferenţa de potenţial poate fi pozitivă, reabsorbţia K^+ proba-

sorbţia K^+, deşi se stabileşte un raport subunitar între concentraţia K^+ din lichidul luminal şi cea din plasmă. Măsurătorile cu microelectrozi ionsensibili au arătat că raporturile activităţii K^+ la nivelul membranelor luminale şi peritubulare ale celulelor tubului proximal sînt mai mari decît diferenţa de potenţial electric măsurată şi că ambele scad după perfuzia tubului proximal şi a capilarelor peritubulare cu soluţii conţinînd ouabaină. Gradientele electrochimice care acţionează la nivelul membranelor celulare ale tubilor proximali sînt schematizate în fig. 40 şi arată că diferenţa de potenţial electric, mai ales la nivelul membranei cu „margine în perie" este mult mai mică decît diferenţa activităţii chimice opozante, suma gradienţilor de potenţial electrochimic opuşi, dînd o forţă netă de 7—18 mV care trebuie învinsă pentru ca K^+ să fie transportat din lumen în lichidul peritubular. Cu ajutorul unor microelectrozi K^+-sensibili s-a confirmat prezenţa unui transport activ

al K^+ în membrana peritubulară a celulelor tubului proximal, dovadă a existenţei unei pompe de schimb Na^+-K^+. Diferenţa dintre potenţialul de membrană şi potenţialul de echilibru al K^+ diminuă după administrarea de hiperpolarizare celulară şi creşterea semnificativă a activităţilor K^+.

Ramura ascendentă a ansei Henle, sediul unei reabsorbţii active a K^+, are un conţinut de K^+ celular similar cu cel al altor segmente ale nefronului.

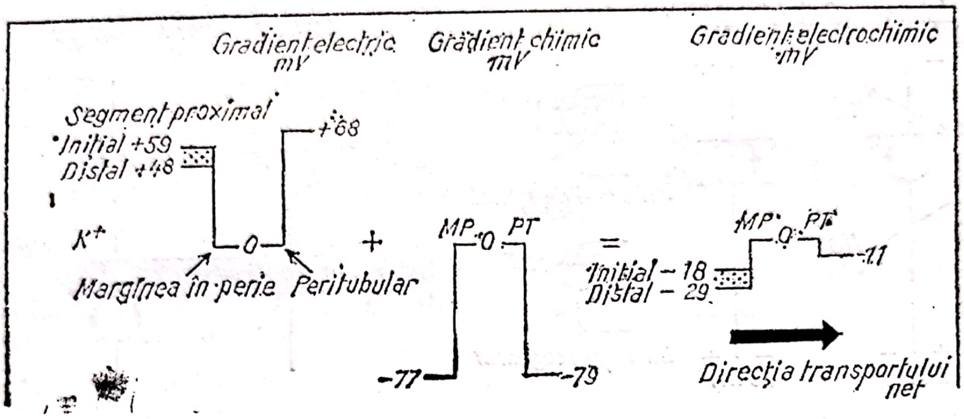


Fig. 40 — Diferenţele electrochimice ale K^+ prin „marginea în perie" şi membrana peritubulară a celulelor tub'lor proximali. E — porţiunea precoce a tubului proximal. L — porţiunea distală a tubului proximal (după Giebisch, 1979).

ouabaină, dovedind existenţa unei pompe active de K^+ ouabainsensibilă în membrana celulară peritubulară.

Activităţile K^+ intracelular sînt obişnuit rapid reduse după inhibiţia schimbului peritubular Na^+-K^+, excepţie făcînd situaţiile în care s-a înlocuit Cl^- cu un ion mai puţin permeabil (ciclamat), sau s-a redus concentraţia Na^+ atît luminal cît şi peritubular, cînd are loc o reducere acută a transportului net al sodiului prin epiteliul tubular proximal fără modificări concomitente ale activităţilor K^+. Din aceste constatări reiese că, cel puţin în situaţiile menţionate, transportul net al Na^+ nu este cuplat cu activităţile K^+.

Variaţiile pH şi ale concentraţiei HCO_3^- extracelular influenţează de asemenea potenţialul membranei peritubulare şi activităţile K^+ celular, acidifierea mediului extracelular (scăderea [HCO_3^-]) reduce potenţialul celular peritubular şi activităţile celulare ale K^+, iar creşterea [HCO_3^-] produce

Deşi potenţialul electric al acestui segment nu poate fi măsurat *in vivo*, există dovezi că ar fi orientat lumen-pozitiv, din cauza transportului activ al Cl^- din lumen în sînge. De aceea, apare probabil că la acest nivel K^+ se reabsoarbe pasiv, din cauza potenţialului electric rezultat prin transportul activ al Cl^-. Transportul K^+ în ramura ascendentă a ansei nu este corelat cu cel al Na^+ sau al H^+.

Tubii distali şi colectori sînt sediul atît al secreţiei cît şi al reabsorbţiei K^+, transportul net al K^+ în acest segment complex al nefronului reprezentînd un echilibru între reabsorţia activă şi secreţia pasivă, în condiţii fiziologice predominînd net secreţia.

Reabsorbţia activă a K^+ are loc la nivelul membranei celulare peritubulare, în condiţiile unei diferenţe de potenţial electric lumen-negativ. Determinările diferenţei de potenţial transtubular efectuate la şobolani au arătat valori mai scăzute în segmentul iniţial (aproximativ 10 mV lumen-negativ) faţă de segmentul dis-

tal (aproximativ 50 mV) şi oarecum similare cu cele înregistrate în tubii colectori izolaţi perfuzaţi, care uneori depăşesc chiar 70 mV lumen-negativ. Absorbţia activă a K^+ este legată cu expulzia activă a Na^+, printr-un cuplaj de tip unu la unu (electroneutru), sau printr-un schimb cationic mai mare (electrogenic) şi depinde de o ATP-ază Na^+-K^+ sensibilă la ouabaină, localizată în membrana bazolaterală, a cărei activitate creşte rapid în celulele tubilor distali şi colectori după creşterea cronică a aportului alimentar de K^+. Reabsorbţia tubulară de K^+ este stimulată de administrări acute sau cronice de K^+, corticosteroizi şi alcaloza metabolică, în schimb, este diminuată de acidoza metabolică şi de hipokaliemie. Deci reabsorbţia peritubulară a K^+ este influenţată de toţi principalii factori care controlează în final excreţia K^+. Secreţia de K^+ este localizată mai ales în ultima jumătate a tubului distal şi pare a fi produsă de celulele principale care prezintă creşteri ale suprafeţei bazolaterale ca urmare a stimulării secreţiei de K^+.

Membrana celulară luminală este caracterizată printr-o diferenţă de potenţial mai mică decît cea a membranei peritubulare, ceea ce are ca urmare o mişcare pasivă a K^+ din celule în lumenul tubular. Importanţa modificărilor potenţialului electric asupra transportului tubular distal al K^+ este dovedită de creşterea secreţiei de K^+ pe măsură ce potenţialul luminal devine mai negativ, precum şi de faptul că amiloridul, unul din diureticele kaliopenice, poate opri secreţia K^+ prin reducerea diferenţei de potenţial transepitelial. Membrana celulară luminală este sediul intrării Na^+ în celulele tubului distal, iar creşterea descărcării de Na^+ şi lichide în tubul distal poate accelera reabsorbţia de K^+ prin membrana luminală, explicînd faptul că secreţia de K^+ creşte intens prin stimularea descărcării de lichide în tubul distal. Saturarea secreţiei transepiteliale de K^+ poate fi demonstrată numai atunci cînd este constant fluxul luminal şi este crescută concentraţia peritubulară a K^+, dar nu şi cînd creşte rata fluxului de-a lungul tubului distal. De aceea secreţia tubulară distală este frecvent limitată de flux şi creşte cu descărcarea de lichide în tubul distal (diureză osmotică, expansiunea volumului lichidelor extracelulare, administrarea de diuretice ale „ansei"), prin faptul că descărcarea crescută de Na^+ în tubul distal este adesea urmată de o reabsorbţie crescută de Na^+, concomitent cu un schimb peritubular Na^+-K^+. Dar este posibil ca în timpul ratei crescute a fluxului să scadă concentraţia K^+ în lumen, mărind gradientul transmembranar al K^+ prin membrana luminală şi astfel augmentînd forţele care controlează transferul pasiv al K^+ din celule în lumenul tubular.

Transferul K^+ din celula tubulară distală în lumen este contracarat de capacitatea membranei luminale de a reabsorbi K^+, demonstrabilă mai ales cînd este suprimată secreţia de K^+ de-a lungul tubului, sau este înlocuită cu o reabsorbţie netă, ca de exemplu în timpul restricţiei aportului alimentar de K^+. Cercetări recente, în care s-a măsurat activitatea K^+ în celulele tubulare distale atunci cînd acestea resorbeau sau secretau K^+, au arătat că activitatea pompei de K^+ din membrana luminală era crescută în condiţiile conservării maxime a K^+ şi scăzută cînd era stimulată secreţia de K^+, situaţie în care K^+ se apropia de echilibru prin membrana luminală şi dispărea diferenţa dintre potenţialul de echilibru al K^+ şi diferenţa de potenţial electric. Cu alte cuvinte, odată cu creşterea ratei secreţiei de K^+ încetează pomparea K^+ din lumenul tubular şi diminuă brusc forţa care se opune pasiv transferului de K^+ în lumen.

Transportul şi excreţia finală a K^+ sînt modulate de o serie de factori

hormonali şi umorali, dintre care vor fi menţionaţi cei mai importanţi.

— *Hormonii adrenocorticali*, atît glucocorticoizii cît mai ales mineralocorticoizii, influenţează puternic eliminările urinare de K^+. Glucocorticoizii produc acest efect indirect, contribuind prin efectul lor catabolic celular la descărcarea în lichidele extracelulare a unor cantităţi crescute de K^+, iar mineralocorticoizii acţionează direct asupra mecanismului secretor din tubii distali, efect independent de cel exercitat asupra reabsorbţiei Na^+. Acţiunea kaliuretică a mineralocorticoizilor necesită prezenţa unor mari cantităţi de Na^+ în lumenul tubular (în tubii colectori concentraţia Na^+ este necesar să fie de cel puţin 15 mEq/l pentru ca secreţia de K^+ să aibă loc la o rată normală). În depleţiile sodate, ca urmare a scăderii concentraţiei Na^+ în lumen, excreţia renală de K^+ scade net, deoarece K^+ secretat în segmentul cortical al tubilor distali este reabsorbit prin retrodifuziune în tubii colectori.

Mecanismul prin care acţionează aldosteronul asupra celulelor tubulare se admite că ar consta în intrarea hormonului în citoplasmă, unde se uneşte cu o proteină-receptor şi stimulează sinteza nucleară a unui mARN ADN-dependent. Acesta stimulează sinteza uneia sau a mai multor proteine ribosomale care măresc permeabilitatea membranei apicale pentru Na^+, crescînd astfel aportul de Na^+ pentru sediile de transport activ pe marginea dinspre capilar a celulei, şi măresc direct rata pompării Na^+, precum şi aportul de substraturi metabolice pentru pompa electrolitică.

— *Variaţiile volumului lichidelor extracelulare şi echilibrul Na^+* influenţează de asemenea excreţia urinară a K^+. Expandarea volumului extracelular prin perfuzia unei soluţii saline diminuă reabsorbţia aproape a tuturor electroliţilor din lichidul din tubul proximal, inclusiv a K^+, iar contracţia acestui sector lichidian exercită efecte inverse asupra reabsorbţiei electroliţilor din tubul distal. Creşterea eliminărilor nete de K^+ în expansiunile volemice nu este rezultatul diminuării reabsorbţiei, cu toate că are loc o creştere a retrodifuziunii K^+ şi a cantităţii de K^+ din lichidul care părăseşte tubul proximal şi care va fi reabsorbită total în ansa Henle, ci a creşterii secreţiei K^+ în segmentele distale ale nefronului, datorită fluxului accelerat de lichid prin acest segment, creşterii diferenţei de potenţial electric transtubular consecutiv descărcării de Na^+ şi a activării secreţiei active de K^+.

— *Variaţiile capitalului de K^+ şi al potasemiei* reprezintă un alt factor modulant al excreţiei urinare de K^+. În diminuările aportului alimentar de K^+ rinichiul conservă K^+, nu prin modificări ale procesului de reabsorbţie în nefronul proximal, ci prin continuarea procesului şi în segmentul distal, probabil o reabsorbţie activă, deoarece diferenţa de potenţial transmembranar rămîne lumen-negativă faţă de sînge. În situaţii inverse, cînd este necesar a se elimina cantităţi crescute, ca urmare a unui aport crescut sau în insuficienţa renală cronică prin creşterea sarcinii de K^+ a fiecărui nefron intact, excreţia renală a ionului creşte, nu prin modificarea reabsorbţiei în tubul proximal şi ansa Henle, ci prin creşterea secreţiei în segmentul distal.

— *Dezechilibrele acido-bazice* afectează excreţia urinară de K^+ datorită corelaţiilor cu excreţia H^+. S-a arătat că administrarea de săruri de K^+ scade rata excreţiei H^+ şi depleţiile de K^+ stimulează excreţia de H^+, iar alcaloza sistemică măreşte pierderile urinare de K^+ şi acidoza le scade. Aceste constatări au dus la ipoteza unei eventuale competiţii între cei doi ioni pentru eliminarea renală. Micropuncţiile au demonstrat că nu poate fi vorba de o competiţie pentru

secreție în sensul unui transport mediat de un cărăuș. Compararea secreției de H^+ și de K^+ în tubii distali într-o serie de tulburări ale echilibrului acido-bazic a arătat variații paralele, dar rata secreției H^+ depinde de cantitatea de HCO_3^- prezentă în urina din segmentul distal și, ca urmare, deși relația dintre concentrația urinară a H^+ și secreția netă a K^+ poate fi reciprocă, de fapt H^+ se secretă distal mai intens în alcalurie decît în acidurie. Excreția corelată a K^+ și a H^+ depinde în cea mai mare parte de concentrația acestor ioni în celulele epiteliale renale, în alcalozele acute, respiratorii sau metabolice, K^+ intră din mediul extracelular în celule, fiind mai accesibil pentru transportul în urină, în timp ce în acidozele acute, respiratorii sau metabolice, este stimulată ieșirea K^+ din celule și deci secreția K^+ scade. În tulburările cronice ale echilibrului acido-bazic alterarea mecanismelor de transport este mai complexă. Astfel în alcalozele metabolice cronice cu depleție potasică există o excreție paradoxală de H^+, dar în aceste condiții atît pH intracelular cît și concentrația K^+ fiind scăzute, nu mai este posibilă o singură explicație pentru creșterea excreției urinare atît a H^+ cît și a K^+. O situație similară este observată în acidozele cronice respiratorii sau metabolice, în care este crescută excreția de K^+ (a se vedea și capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei acido-bazice").

Fiziopatologia excreției K^+

Rinichii dețin un rol extrem de important în homeostazia K^+, avînd posibilitatea de a excreta cantități variabile în funcție de necesitățile organismului și astfel putînd modera, în anumite limite, tendințele de modificare a kaliemiei care apar în numeroase stări patologice. De aceea alterarea funcțiilor renale, cu modificări concomitente ale excreției urinare de K^+, este urmată de grave repercusiuni asupra homeostaziei K^+ și, la rîndul lor, tulburările homeostaziei K^+ se repercută asupra funcționalității renale.

Depleţiile de K^+

Depleţiile de K^+ sînt consecința aportului insuficient și mai ales a pierderilor digestive și mai rar a pierderilor urinare crescute, ca urmare a lezării primare tubulare sau a afectării secundare tubulare în cursul unor afecțiuni extrarenale. Dintre cauzele renale de depleție potasică menționăm:

— Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) și mai ales hiperaldosteronismele secundare (sindromul nefrotic, cirozele edematoase, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunile arteriale renale sau esențiale, sindromul Bartter etc.), caracterizate prin pierderi urinare exagerate datorită efectului tubular al cantităților crescute de aldosteron.

— Hipercorticismul din maladia Cushing, sau consecutiv administrării unor mari cantități de hormoni hipofizo-corticosuprarenalieni, precum și o serie de agresiuni care se însoțesc de descărcări de corticoizi suprarenali (stări de șoc de diverse etiologii, deshidratări, hipoxie, acidoze metabolice severe, inaniție etc.) produc depleții de K^+, deoarece K^+ se descarcă din celule în mari cantități în mediul extracelular și de aici se pierde prin urină.

— Insuficiența renală acută în stadiul poliuric și orice poliurie funcțională sau organică pot determina depleții potasice, dacă pierderile de potasiu sînt intense și mai ales prelungite.

— Nefritele ascendente în insuficiența renală cronică, pielonefritele cronice, glomerulonefritele cronice pot ajunge la depleție potasică prin aport alimentar sărac în K^+, pierderi digestive și mai ales pierderi renale de K^+, asociate frecvent cu cele de Na^+.

— Administrarea îndelungată de diuretice poate de asemenea produce depleție potasică, mai ales prin stimularea secreției (datorită în special creșterii fluxului urinar deoarece în tubul distal echilibrarea transtubulară a acestui ion se face foarte rapid), dar unele diuretice și prin diminuarea reabsorbției. Astfel inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamida) măresc mult excreția urinară de K^+ (și HCO_3^-), nu prin modificarea reabsorbției în tubul proximal, ci prin stimularea intensă a secreției ionului în nefronul distal. Acest efect este rezultatul a două mecanisme și anume: creșterea fluxului distal de HCO_3^-, ion puțin reabsorbit la acest nivel, care hiperpolarizează nefronul și mărește fluxul urinar, și inhibiția secreției de H^+ de către celulele tubulare distale, care produce hiperpolarizare transtubulară stimulînd transportul pasiv al K^+ din celule în lichidul tubular. Tiazidele influențează puternic excreția urinară de K^+, atît pentru că sînt și ele inhibitoare ale anhidrazei carbonice, cît și deoarece cresc fluxul urinar prin nefronul distal. Furosemidul și acidul etacrinic inhibă puternic reabsorbția în ramura ascendentă a ansei, și mai slab în tubul proximal, prin alterarea reabsorbției active a Cl^-. Diureticele osmotice (manitol, uree etc.) stimulează secreția K^+ în nefronul distal datorită creșterii fluxului urinar, iar anionii impermeanți (sulfat, fosfat, hipurat, ferocianat etc.) diminuă reabsorbția K^+ în ramura ascendentă a ansei Henle și stimulează secreția ionului în nefronul distal prin accelerarea fluxului urinar. Efectele kaliurice ale multor diuretice sînt periculoase la pacienții în depleție K^+, denutriți, cardiaci, cirotici etc., la care vor fi administrate cu multă prudență.

— Tulburările echilibrului acido-bazic pot de asemenea să modifice excreția urinară de K^+, din cauza corelațiilor excreției K^+ și H^+. Se știe de mult că alcaloza metabolică (regimul vegetarian) stimulează excreția urinară de K^+, iar acidoza are efect invers. Prin micropuncții s-a precizat că secrețiile tubulare de K^+ și H^+ evoluează paralel și depind în mare parte de concentrația ionilor respectivi în celulele tubulare: în alcaloza acută, respiratorie sau metabolică, K^+ din mediul extracelular intră în celule și de aici poate fi mai ușor transportat în lumenul tubular. În schimb, în alcalozele cronice cu depleție potasică există o excreție paradoxală acidă în prezența unei alcaloze extracelulare. Deoarece în aceste condiții concentrațiile intracelulare atît ale K^+ cît și ale H^+ sînt reduse, este clar că nu mai poate fi o singură explicație pentru creșterea excreției renale atît a K^+ cît și a H^+.

Acidozele produc de asemenea depleții potasice, cele mai frecvente fiind acidoza diabetică și acidozele tubulare renale. În acidoza diabetică eliminările urinare crescute de H^+ se fac împreună cu cationii ficși, între care și K^+. În schimb, în acidozele renale sarcina de H^+ de eliminat nu este mai mare decît obișnuit, dar capacitatea rinichiului lezat de a excreta H^+ impune o eliminare crescută și de cationi ficși care însoțesc anionii neresorbiți.

— Sindromul de Toni-Debré-Fanconi este o tubulopatie complexă caracterizată prin defecte tubulare multiple, în care concomitent cu glucozuria, fosfaturia și aminoaciduria, se produc și pierderi de K^+. Nu s-a precizat încă dacă aceste pierderi sînt rezultatul diminuării reabsorbției, al stimulării secreției sau al ambelor mecanisme.

— Acidoza hipercloremică secundară (oxaloză, hipercalcemie cu nefrocalcinoză, mieloame, paraproteinemii etc.), în care tubii sînt lipsiți sau au pierdut capacitatea de a secreta H^+, se însoțesc și de pierderi urinare crescute de K^+ și Na^+.

În condițiile unor depleții potasice rinichiul reacționează diminuînd prompt eliminările urinare de K^+ și încercînd astfel să conserve K^+. Sarcina filtrată

de K^+ scade ca urmare a hipokaliemiei, dar mai ales se modifică raportul dintre reabsorbţia şi secreţia tubulară. În ramura ascendentă a ansei Henle reabsorbţia K^+ se face normal şi de aceea în partea iniţială a tubului distal ajunge o sarcină crescută de K^+, dar aici are loc o reabsorbţie activă intensă a ionului, care are ca rezultat scăderea excreţiei potasice în urina finală. În cazul unui aport insuficient prelungit de K^+, după cîteva zile sau săptămîni de eliminări potasice urinare superioare aportului, se ajunge la eliminări minime sub 10 mEq/24 ore.

Depleţiile cronice de K^+, pe lîngă alte multiple tulburări, mai ales neuromusculare şi cardiace, produc şi alterări morfofuncţionale renale, cunoscute sub denumirea de *nefropatia kaliopenică*, caracterizată prin diminuarea ratei filtrării glomerulare din cauza hipotensiunii sistemice, poliurie cu hipostenurie consecutivă dereglării mecanismelor de concentrare a urinii şi alcaloză metabolică, deoarece în lipsa K^+ se pierde o cantitate crescută de H^+ şi în schimb se reabsoarbe HCO_3^-. Nefropatia kaliopenică se instalează uneori după cîteva săptămîni, alteori după cîteva luni sau ani de depleţie potasică şi este reversibilă prin corectarea deficitului de K^+. Cercetările morfopatologice au precizat că la om, inconstant, depleţia potasică produce vacuolizarea celulelor tubulare, mai accentuată în tubii proximali, dar prezentă şi în tubii contorţi distali. Leziunea este reversibilă, cel puţin în primele stadii de depleţie potasică, iar dovezile aduse că ar putea evolua spre producerea de leziuni ireversibile (fibroză interstiţială, cicatrice, atrofie etc.), nu sînt convingătoare, leziunile observate fiind probabil datorate pielonefritei cronice.

Leziunile renale produse de depleţia de potasiu la animalele de laborator sînt specifice şi diferă de cele observate la om. La şobolan leziunile principale sînt prezente în zona medulară şi constau în acumularea intracitoplasmatică de picături sau granule în celulele tubilor colectori şi ale canalelor papilare şi hiperplazia şi tumefierea celulelor epiteliale ale tubilor colectori din medulara externă. În funcţie de gravitatea şi durata depleţiei potasice, se constată că tubii se dilată, iau un aspect chistic, apare fibroză interstiţială şi persistă incapacitatea concentrării urinii. Nu s-a precizat dacă la om cicatricele corticale, scleroza glomerulară şi atrofia tubulară şi fibroza interstiţială au un mecanism similar de producere, deşi pare mai probabil ca aceste leziuni să fie consecinţa pielonefritei cronice, frecvent prezentă la aceşti bolnavi.

Încărcarea cu K^+

Încărcarea cu K^+ este foarte greu de realizat datorită capacităţii crescute a rinichiului normal de a excreta cantităţi de K^+ mult superioare celor fiziologice (50—100 mEq/24 ore). Cercetările experimentale au precizat că după o încărcare acută cu K^+ capacitatea maximă de excreţie urinară a K^+ creşte la 200 mEq/24 ore, iar în cazul încărcărilor cronice poate ajunge pînă la 350 mEq/24 ore. Alterările excreţiei de K^+ pot fi consecinţa supraîncărcării potasice printr-un aport exagerat, sau a incapacităţii rinichiului insuficient de a excreta cantităţile obişnuite de K^+. Cauza principală care limitează excreţia urinară de K^+ este diminuarea perfuziei renale prin diverse cauze: depleţie salină, scăderea debitului cardiac, insuficienţă corticosuprarenaliană, afecţiuni renale acute sau cronice asociate cu scăderea ratei filtrării glomerulare. În aceste diverse condiţii situaţia este mai gravă şi potasemia urcă rapid la niveluri periculoase în special pentru activitatea cardiacă, atunci cînd alterările capacităţii de excreţie renală a K^+ co-

există cu eliberarea unor cantități crescute de K^+ din țesuturile lezate sau în suferință metabolică (traumatizate, infectate, ischemice etc.). De exemplu în cazul inaniției un adult pierde zilnic aproximativ 50 g proteine, concomitent cu 240 ml lichide intracelulare cu 36 mmoli K^+, care se descarcă în lichidele extracelulare, reprezentînd o creștere cu aproximativ 50% a volumului acestui sector. În cazul unor agresiuni acute severe cu distrugeri mari de țesuturi descărcările de K^+ sînt mult mai mari.

Rinichiul normal răspunde la o supraîncărcare cu K^+ a organismului prin stimularea excreției urinare a ionului, fără modificări importante ale reabsorbției în nefronul proximal, dar prin creșterea secreției în nefronul distal. În încărcările acute cu K^+ creșterea secreției ionului are loc în special în tubii distali, iar în cazul unor încărcări potasice cronice, tubii distali fiind hiperpolarizați, este stimulată intrarea pasivă a K^+ în lumen, în ambele situații contribuția tubilor colectori fiind minimă. Încărcarea acută cu K^+ la animale normale încărcate cronic cu K^+ mărește net secreția potasică în tubii distali și mai puțin în cei colectori, în timp ce la animalele cu masă nefronică redusă, crește masiv secreția de K^+ în tubii colectori. Din aceste constatări reiese rolul deosebit de important al nefronului distal în reglarea echilibrului K^+ și în prevenirea creșterilor periculoase ale potasemiei în cazul unor încărcări acute sau cronice cu K^+.

Reabsorbția calciului, fosfatului și magneziului

Acești 3 ioni bivalenți cu roluri fundamentale în organism sînt studiați împreună, deoarece se condiționează reciproc la cele mai multe etape metabolice, atît în condiții fiziologice cît și în diverse stări patologice. Cea mai mare parte a acestor ioni se află depusă în schelet, sub forma unor diverse săruri, constituind componenta minerală care conferă rezistență și stabilitate oaselor. Din cantitatea totală existentă în organismul unui adult, în sistemul osos se află depozitat 99% din calciu, 85% din fosfat și 50% din magneziu, reprezentînd respectiv 1,9% 1% și 0,05% din greutatea corporală. O cotă minimă, dar de importanță funcțională majoră, se află sub formă ionizată (Ca^{2+}, PO_4H^{2-} și Mg^{2+}) atît în celule cît și în umori și intervine în procese fundamentale (contracția musculaturii netede și striate, inclusiv a miocardului, trasmiterea nervoasă, coagularea sîngelui etc.). Cota ionizată este menținută cu variații mici prin activitatea unor mecanisme de reglare extrem de sensibile și eficiente, care reglează permanent echilibrul dinamic dintre cele 3 etape principale ale homeostaziei acestor ioni: absorbția intestinală, depozitarea—mobilizarea din sistemul osos și eliminarea intestinală și renală. Rinichiul deține roluri extrem de importante în homeostazia acestor ioni prin capacitatea pe care o are de a modifica excreția lor în funcție de necesitățile organismului.

Calciul

Calciul se găsește în plasmă în concentrație medie de 10 mg/100 ml (8,5—10,5 mg/100 ml sau 2—2,5 mM/l), din care aproximativ 50% sub formă ionizată, 40% legat de proteinele serice, în special de albumină și 5—10% complexat cu citrat și cu alți anioni organici (bicarbonat, aminoacizi etc.). Cota de calciu legată de proteinele plasmatice reprezintă o rezervă labilă de Ca^{2+} și depinde în mare măsură de nivelul proteinemiei (albuminemiei) și de capacitatea proteinelor de a fixa calciu, la rîndul ei condiționată de pH (acidoza crește fracțiunea ionizată, iar alcaloza o diminuă) și de natremie, scăderile natremiei sub 120 mEq/l,

mărind cota de calciu legat de proteine, produc o ușoară hipercalcemie, iar creșterile peste 155 mEq/l, scăzînd calciul legat de proteine, produc o ușoară hipocalcemie, în ambele situații nefiind modificată concentrația Ca^{2+}.

La nivel glomerular are loc ultrafiltarea nu numai a Ca^{2+}, (1,34 ± 0,04 mmoli/l), dar și a calciului complexat (0,17 ± 0,02 mmoli/l) și de aceea proporția calciului plasmatic ultrafiltrat ajunge la 60—70% din calcemia totală. La un adult normal, avînd o RFG de 125 ml/min, ultrafiltrează aproximativ 3 mg calciu/l, sau 360 μEq/min, deci 518 mEq/24 ore (11 000 mg), iar excreția urinară zilnică de calciu nu depășește 5—10 mEq, ceea ce reprezintă 0,5—1% din cantitatea totală ultrafiltrată. Sarcina filtrată, de cîteva ori mai mare decît conținutul în calciu al lichidelor extracelulare, reabsorbția a 99% din cantitatea ultrafiltrată și raportul subunitar calciu în lichidul tubular/calciu plasmatic, deși gradientul electric transtubular ar trebui să ducă la concentrare mai mare a calciului în urină, dovedesc existența unor mecanisme active extrem de eficiente care asigură transportul calciului ultrafiltrat. Aceste mecanisme sînt controlate de numeroși factori hormonali și nonhormonali care asigură excreții adecvate urinare de calciu în condiții fiziologice (fig. 41).

Prin micropuncții efectuate pe rinichiul de șobolan s-a precizat că 50—55% din calciul ultrafiltrat se reabsoarbe în tubul proximal, 20—30% în ansa Henle, 10—15% în tubul distal și 2—8% în canalele colectoare. Concentrația calciului în lichidul din tubii proximali și ansa Henle nu se modifică, dovedind că la acest nivel reabsorbția calciului, similar celei a Na^{+}, se face în aceeași proporție cu reabsorbția apei. S-a demonstrat un gradient de concentrație a calciului în creștere de la cortex spre medulară, consecință, probabil, a reabsorbției active a calciului în ramura ascendentă a ansei și sechestrării lui în interstițiul medularei prin mecanismul contracurent. Procesul de reabsorbție a calciului continuă intens și în nefronul distal.

Reabsorbția tubulară a calciului se face prin mecanisme active, deși nu se poate exclude și o reabsorbție pasivă. S-au adus numeroase dovezi pentru existența unor mecanisme de reabsorbție activă, atît în tubii proximali, cît și în cei distali. Dovedirea unor sedii similare de reabsorbție a Ca^{2+} și Mg^{2+}, precum și unele corelații între excrețiile acestor ioni au permis presupunerea că reabsorbția lor s-ar face de către un mecanism comun și, deoarece reabsorbția Mg^{2+} este limitată de Tm, s-a emis ipoteza că ar exista și o capacitate maximă de reabsorbție a calciului, care nu a fost însă dovedită experimental.

Numeroși factori nonhormonali și hormonali influențează reabsorbția tubulară a calciului, putînd modifica excreția sa urinară — calciuria

Excreția Na^{+} este similară cu cea a calciului de-a lungul nefronului, cu oarecare diferențe în cele două segmente ale ansei Henle. Perfuzia unei soluții de NaCl mărește excreția urinară a calciului, *clearance*-ul celor doi ioni fiind apropiat de 1, în condițiile unor ample variații ale *clearance*-urilor Na^{+} (88). Paralelismul *clearance*-urilor Na^{+} și Ca^{2+} se menține și atunci cînd se modifică reabsorbția Na^{+} în tubul proximal și ansa Henle, prin creșterea acută a RFG, administrarea de vasodilatatoare, inhibarea reabsorbției Na^{+} (acetazolamidă, parathormon, perfuzia unei soluții saline etc.). Distal de ansa Henle excreția celor doi ioni este reglată separat. Astfel după administrarea unor diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic) calciuria crește mai mult decît natriureza și, deoarece aceste droguri exercită efecte inhibitoare similare asupra reabsorb-

ţiei celor doi ioni în ansa Henle, diferenţele menţionate sînt atribuite disocierii reabsorbţiei lor în nefronul distal; de asemenea aldosteronul, care activează reabsorbţia Na^+ distal de ansa Henle, nu influenţează reabsorb-

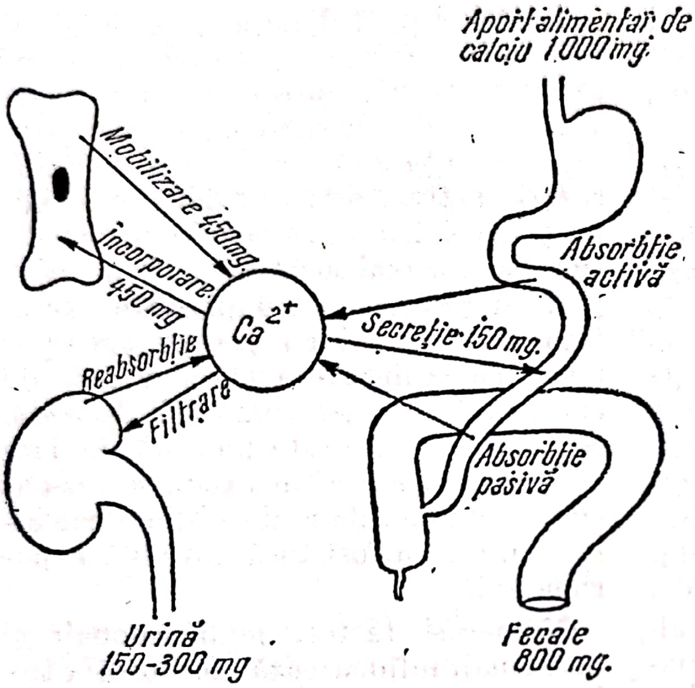


Fig. 41 — Schema metabolismului calciului

ţia Ca^{2+}. Aceste rezultate dovedesc că în tubul proximal şi ansa Henle transportul Na^+ şi al Ca^{2+} este paralel, iar în segmentele distale ale nefronului reabsorbţia celor doi ioni se disociază, fiind controlată de mecanisme diferite. Corelaţiile dintre excreţiile urinare ale Ca^{2+} şi Na^+, care reflectă probabil o reabsorbţie fracţională similară de-a lungul nefronului, sînt modificate în anumite condiţii printre care: eliminarea în urină a unor ınari cantităţi de anioni neresorbabili care se combină cu calciu (sulfaţi etc.) măreşte mai mult *clearance*-ul calciului decît al sodiului (88), perfuzia de fosfat în timpul expansiunii volumului lichidelor extracelulare prin soluţii saline măreşte reabsorbţia tubulară a calciului, independent de modificările activităţii parathormonului şi de hipocalcemie (15), carenţa de calciu determinată de o dietă hipocalcică şi perfuzii de soluţii saline repetate scade fracţiunea de calciu excretată din cea filtrată, mai mult decît pe cea de Na^+, prin declanşarea unui mecanism care măreşte preferenţial absorbţia Ca^{2+}, faţă de cea a Na^+ (13). Corelaţiile Na^+-Ca^{2+} depind şi de durata perfuziei saline şi amploarea diurezei sodate, *clearance*-ul calciului, egal în prima oră cu cel al Na^+, scade aproape la jumătate în ora a doua şi continuă să scadă după perfuzii mai lungi, prin inhibiţia reabsorbţiei Na^+ în tubii distali (2).

Alterările concentraţiei plasmatice a Ca^{2+}, Mg^{2+} şi PO_4H^{2-} modifică de asemenea nivelul calciuriei. Creşterea calcemiei măreşte sarcina filtrată de calciu şi calciuria. Deşi în timpul unei perfuzii cu calciu cantitatea absolută de calciu resorbită în timpul hipercalcemiei este mai mare decît cea reabsorbită în condiţii de normocalcemie, fracţiunea reabsorbită din totalul filtrat este mai mică, din cauza inhibării secreţiei de PTH. Hipercalcemia inhibă de asemenea reabsorbţia Na^+ în nefronul proximal şi distal printr-un efect direct, sau poate prin competiţie între Ca^{2+} şi Na^+ pentru un sistem comun de transport. Hipercalcemia măreşte excreţia rinară atît a Ca^{2+} cît şi a Na^+, dar relaţiile dintre *clearance*-urile lor sînt diferite de cele produse prin perfuzia salină, excreţia Ca^{2+} depăşind cu mult pe cea a Na^+. Hipermagneziemia produsă printr-o perfuzie de săruri de Mg^{2+}, măreşte excreţia urinară de Ca^{2+} şi Na^+ prin efect asupra tubului proximal, prin inhibarea secreţiei de PTH şi printr-o competiţie între Mg^{2+}, Ca^{2+} şi Na^+ pentru un mecanism comun de reabsorbţie. Încărcarea orală sau i.v. cu fosfaţi diminuă excreţia urinară de

calciu, dar dacă se perfuzează mari cantități de fosfați calciuria crește prin formarea de complexe solubile de calciufosfat, dar și prin natriureză, sau prin pierderea urinară obligatorie de cationi, secundară fosfatului filtrat în mari cantități și care acționează ca un anion neresorbabil. Mecanismul influenței încărcării cu fosfați asupra excreției urinare de calciu nu este cunoscut, dar faptul că scăderea calciuriei este evidentă numai după 90—120 minute de la începutul perfuziei dovedește că mecanismul renal sau extrarenal implică etape sau reacții intermediare.

Modificările presiunii de perfuzie renală influențează de asemenea eliminările urinare de calciu. Vasodilatația obținută prin injecția în artera renală de acetilcolină sau bradikinină mărește excreția renală de Ca^{2+} și Na^{+}, indiferent de modificările sarcinii filtrate. Aceste modificări sînt atribuite reabsorbției de lichide din tubul proximal, indusă de schimbarea echilibrului forțelor Starling în capilarele peritubulare, dar probabil că mai intervine și inhibiția reabsorbției în segmentele distale ale nefronului. Creșterea acută a RFG cu 20—30% prin administrarea de proteine, dexametazonă sau dopamină, neînsoțită de expansiunea volumului lichidelor extracelulare, este urmată de reabsorbția a 97—98% din sarcina crescută de Ca^{2+}, dovadă a existenței unui echilibru glomerulo-tubular pentru calciu, dar creșterile cronice ale RFG pot duce la pierderi semnificative de calciu. Scăderile ușoare ale RFG din timpul efortului fizic au ca urmare diminuarea sarcinii filtrate de Ca^{2+} și Na^{+} și scăderea excreției lor urinare. Creșterea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzia de soluții saline stimulează excreția urinară de Ca^{2+} și Na^{+}, iar expansiunea obținută prin perfuzia unei soluții de albumină mărește doar natriureza nu și calcemia, dovadă că nefronul distal poate să crească reabsorbția calciului atunci cînd primește o cantitate crescută de calciu din segmentele proximale.

Diureticele, concomitent cu modificările excreției urinare de Na^{+}, influențează și calciuria, variabil în funcție de sediul lor de acțiune. Astfel diureticele osmotice (manitol, sucroză, uree), care exercită acțiunea inhibitoare asupra transportului apei în tubul proximal și acțiune natriuretică predominant în ansa Henle, măresc paralel excreția urinară de Ca^{2+} și Na^{+}. Diureza osmotică inhibă reabsorbția tubulară a calciului, probabil ca urmare a scăderii concentrației ionului în lichidul tubular din cauza inhibiției mai mari a reabsorbției apei decît a Na^{+} în tubul proximal. Diureticele mercuriale, furosemidul și acidul etacrinic inhibă transportul substanțelor dizolvate, mai ales în ramura ascendentă a ansei Henle și produc o creștere marcată a excreției urinare de Na^{+} și Ca^{2+}, cu creștere comparativ mai mare a *clearance*-ului Ca^{2+} decît al Na^{+}, dovadă că Na^{+} este reabsorbit și în segmentele tubulare distale. Diureticele benzotiazidice administrate pe durată scurtă măresc mai mult excreția Na^{+} decît a Ca^{2+}, acționînd în special la nivelul începutului nefronului distal, unde mecanismele de transport ale celor doi ioni sînt independente, iar administrate pe perioade mai lungi diminuă calciuria prin intervenția a cel puțin două mecanisme și anume: contracția volumului lichidelor extracelulare, care stimulează reabsorbția atît a Ca^{2+} cît și a Na^{+} în tubul proximal și potențarea efectelor parathormonului la nivelul tubului distal, probabil prin inhibarea fosfodiesterazei, enzimă care accelerează degradarea cAMP. Acetazolamida, diuretic care mărește excreția de Na^{+} prin inhibarea carboanhidrazei din celulele tubulare — enzimă care furnizează permanent H^{+} necesari schimburilor cu Na^{+}, prin disocierea H_2CO_3 —, nu influențează excreția urinară a Ca^{2+}, dovedind că reabsorbția Na^{+}, care

este cuplată cu schimburile Na^+-H^+, nu este corelată și cu transportul Ca^{2+}. În același sens pledează și faptul că diureza sodică produsă prin perfuzia de săruri de K^+, care inhibă schimburile Na^+-H^+ prin alcaloză intracelulară, nu mărește eliminările de Ca^{2+} în timpul natriurezei.

Glucozizii cardiotonici (ouabaina, digoxina) perfuzați în artera renală măresc *clearance*-ul Ca^{2+} mai mult comparativ cu cel al Na^+, datorită diminuării reabsorbției Na^+, probabil ca urmare a inhibării ATP-azei Na^+-K^+-dependente, enzimă cu activitate maximă în ramura ascendentă a ansei Henle și tubii distali, care intervine, deci, și în transportul tubular al Ca^{2+}, deși această acțiune este mai slabă comparativ cu cea exercitată asupra transportului Na^+.

Tulburările echilibrului acido-bazic exercită influențe asupra excreției urinare de calciu. Astfel acidoza metabolică mărește calciuria și în absența paratiroidelor și a scăderii sarcinii filtrate, indicînd o acțiune directă asupra tubilor. Hipercalciuria apare rapid după o singură doză de NH_4Cl și se accentuează dacă se continuă administrarea drogului acidifiant, efect similar cu cel produs prin administrarea cronică de acetazolamidă. Creșterea *clearance*-ului calciului în acidoze este superioară față de creșterea *clearance*-ului Na^+, dovadă că acidoza influențează reabsorbția Ca^{2+} fără corelații cu cea a Na^+, dar strîns legată de cea a NH_4^+. S-a dovedit o corelație între excreția Ca^{2+} și suma excreției Na^+ și NH_4^+ în timpul acidozelor cronice, precum și între *clearance*-urile Ca^{2+} și Na^+ în acidoze, înainte de a se fi produs creșterea excreției de amoniu (88). Acidozele metabolice inhibă reabsorbția atît a Na^+ cît și a Ca^{2+} în tubii proximali și datorită creșterii schimbului Na^+-H^+ din tubii distali crește calciuria dar nu și natriureza. Ingestia de dextroză sau alte glucide ușor metabolizabile este urmată de creșterea excreției de calciu, însoțită de modificări minime ale natriurezei, ca urmare a diminuării reabsorbției tubulare, datorită scăderii pH urinar. Deși atît ingestia de glucide cît și acidoza diminuă reabsorbția calciului filtrat, mecanismele lor sînt diferite (48). Inaniția prelungită provoacă atît calciurie cît și natriureză, calciuria fiind probabil consecința acidocetozei. Excreția urinară a calciului se reduce imediat la reînceperea alimentării chiar după mici cantități de glucoză. Acidoza respiratorie nu modifică calciuria decît dacă se prelungește mult (31). Alcalozele metabolice obținute prin administrarea a peste 100 mEq Na^+ pe zi sub formă de citrat sau bicarbonat, nu modifică sau chiar scad calciuria, iar alcaloza respiratorie provoacă scăderi ale calciuriei (72).

Anumiți hormoni influențează de asemenea excreția urinară de calciu.

Parathormonul (PTH) stimulează reabsorbția tubulară de calciu și deci diminuă calciuria, indiferent de valoarea sarcinii filtrate. De aceea *clearance*-ul calciului crește în primele ore după paratiroidectomie, deși calcemia începe să scadă, iar administrarea acută de parathormon provoacă o scădere absolută a *clearance*-ului renal al calciului la cei cu hiperparatiroidism și hipercalcemie. La acești bolnavi calciuria este adesea crescută din cauza unei sarcini filtrate mai mari, dar *clearance*-ul acestui ion este mai mic comparativ cu cel din alte afecțiuni hipercalcemiante, iar la hipoparatiroidieni fracția din calciul filtrat care se excretă în urină este relativ ridicată și diminuă prin administrare de PTH. PTH ar avea un dublu efect asupra transportului tubular al calciului și anume ar inhiba reabsorbția Ca^{2+}, Na^+ și PO_4H^{2-} în tubul proximal, crescînd livrarea acestor ioni tubului distal, unde sînt reabsorbite cantități crescute de Ca^{2+} și Na^+, dar nu și de fosfați, ceea ce explică hiperfosfaturia, efect fundamental al parathor-

monului la nivel renal (1). Efectul anticalciuric al PTH pare a fi independent de modificările concomitente ale reabsorbţiei Na^+, la animalele paratiroidectomizate *clearance*-ul calciului fiind constant mai mare decît cel al Na^+.

Calcitonina administrată pe perioade scurte măreşte eliminările urinare de calciu, sodiu şi fosfaţi la normali şi la hipoparatiroidieni. Cantităţile de calcitonină necesare pentru a produce aceste efecte sînt însă foarte mari, iar calciuria şi natriureza persistă doar cîteva ore după o perfuzie prelungită (3). Deoarece s-a dovedit că natriureza după calcitonină se datorează scăderii reabsorbţiei Na^+, în nefronul proximal, se admite că şi creşterea excreţiei Ca^{2+} s-ar datora efectelor hormonului asupra aceluiaşi segment al nefronului (63), mai ales că s-a precizat existenţa receptorilor pentru calcitonină pe membrana celulelor tubulare corticale şi medulare externe (53).

Vitamina D, administrată în doze mari, produce întotdeauna creşterea eliminărilor urinare de calciu, ca urmare a creşterii calcemiei, prin intensificarea absorbţiei intestinale şi a mobilizării din sistemul osos. Creşterea calcemiei măreşte sarcina filtrată de calciu, inhibă secreţia de PTH şi augmentează calciuria, efect la care ar contribui şi vitamina D printr-o acţiune inhibitoare directă asupra proceselor de reabsorbţie calcică. Administrată la cîini rahitici vitamina D produce scăderea excreţiei urinare de calciu în primele 2—25 ore fără modificări ale calcemiei şi numai după 6 zile există hipercalcemie şi hipercalciurie, deoarece vitamina D măreşte reabsorbţia tubulară a calciului, atît timp cît acest efect nu este contracarat de hipercalcemie (58). Nu se cunoaşte încă mecanismul prin care vitamina D şi metaboliţii săi mai activi — 1,25-$(OH)_2D_3$ — acţionează la nivel renal, dar se menţionează că proteina calcipexică, similară imunologic cu cea intestinală, a fost evidenţiată şi în celulele tubulare renale (80).

Somatotropul hipofizar măreşte eliminările urinare de calciu, explicînd frecvenţa ridicată a litiazei renale la acromegalici. Deşi s-a susţinut că hormonul ar produce calciurie prin activarea resorbţiei intestinale a calciului, constatarea că la acromegalici există retenţie de Na^+ cu creşterea consecutivă a volumului plasmatic, permite presupunerea că hipercalciuria produsă de somatotrop ar fi secundară expansiunii cronice a volumului lichidelor extracelulare.

Hormonii tiroidieni intervin de asemenea în homeostazia calciului, fapt cunoscut de mult pe baza constatărilor făcute la pacienţii cu distiroidii. La hipertiroidieni există un bilanţ calcic negativ, calcemia este mai ridicată decît la normali, probabil ca urmare a *turnover*-ului crescut al calciului osos şi excreţia urinară de calciu este crescută, iar la mixedematoşi calciuria este scăzută. Nu se cunoaşte mecanismul prin care hormonii tiroidieni influenţează transportul tubular al calciului, dar evidenţierea la şobolanii tiroidectomizaţi a scăderii reabsorbţiei tubulare a Na^+, concomitent cu diminuarea activităţii ATP-azei Na^+-K^+-dependente — enzimă care deţine un rol în reabsorbţia Na^+ şi a Ca^{2+} în nefronul distal —, sugerează că anomaliile activităţii enzimei sînt secundare scăderii reabsorbţiei tubulare a Na^+ consecutiv hiposecreţiei hormonilor tiroidieni. Aceste rezultate permit ipoteza că hormonii tiroidieni au efecte diferite asupra transportului tubular al Ca^{2+} şi al Na^+. Dar nu se poate exclude nici ipoteza că hormonii tiroidieni ar influenţa indirect reabsorbţia tubulară a calciului, inhibînd secreţia de PTH prin creşterea nivelului calciului.

Mineralocorticoizii suprarenalieni, administraţi pe perioade scurte la omul

normal şi animale adrenalectomizate, stimulează reabsorbţia Na^{+}, dar nu şi pe cea a Ca^{2+}, iar dacă se continuă administrarea hormonului 4—5 zile excreţia urinară de Na^{+} se normalizează, concomitent cu creşterea progresivă a calciuriei, care atinge niveluri de 6—14 ori superioare celor normale. În schimb, la animalele menţinute pe o dietă fără sodiu administrarea de DOCA nu are nici un efect asupra excreţiei urinare a calciului. Explicaţia acestor modificări ale calciuriei o dau variaţiile volumului lichidelor extracelulare, imediat după administrarea mineralocorticoizilor volumul creşte şi ca urmare scade reabsorbţia de Na^{+} şi Ca^{+2}, iar după refacerea volemică reabsorbţia Ca^{2+} şi a Na^{+} în tubul proximal este diminuată şi de aceea creşte sarcina acestor doi ioni în segmentul distal al nefronului unde, sub acţiunea hormonului mineralocorticoid, continuă reabsorbţia Na^{+}, dar nu şi cea a Ca^{2+} şi consecutiv natriureza se normalizează iar calciuria creşte (54). Cercetări mai recente arată însă că fenomenul „scăpării" excreţiei Na^{+} de sub efectul mineralocorticoizilor şi hipercalciuria se datorează şi scăderii reabsorbţiei calciului în segmentul distal al nefronului (89). Modificări asemănătoare ale excreţiei urinare a calciului se găsesc şi la pacienţii cu hiperaldosteronism primar.

Glucocorticoizii suprarenalieni atît la animale cît şi la om măresc eliminările urinare de calciu, simptom prezent şi la bolnavii cu sindrom Cushing, la care calciuria se normalizează după suprarenalectomie. Hipercalciuria în cazul unei hipersecreţii cronice de glucocorticoizi este secundară creşterii rezorbţiei osoase, care măreşte sarcina filtrată şi scade secreţia de PTH, ambele modificări mărind excreţia urinară de calciu.

Alţi hormoni: Glucagonul şi angiotensina măresc excreţia urinară de calciu la fel ca şi catecolaminele, estrogenii o reduc şi androgenii o reduc sau nu au nici un efect.

Fiziopatologia reabsorbţiei calciului

În cadrul mecanismelor care reglează homeostazia calciului, rinichiul deţine un rol important prin capacitatea de a modifica, în funcţie de necesităţile organismului, cota de calciu reabsorbită din sarcina filtrată. De aceea, excreţia urinară a calciului va fi condiţionată atît de nivelul calcemiei, de care depinde sarcina filtrată, cît mai ales de capacitatea de reabsorbţie a tubilor.

Hipercalciuriile

Hipercalciuriile, caracterizate prin creşteri ale excreţiei urinare zilnice de calciu peste 300 mg la bărbaţi şi peste 250 mg la femei, sînt prezente într-o serie de condiţii patologice în care creşte sarcina filtrată, ca urmare a hipercalcemiei şi în altele în care este scăzută capacitatea tubulară de recuperare a calciului filtrat.

Hipercalcemia poate fi consecinţa absorbţiei crescute de calciu din tubul digestiv (creşterea aportului, hipervitaminoză D, hiperparatiroidism, sarcoidoză etc.), sau a mobilizării intense a sărurilor minerale din sistemul osos în cursul unor afecţiuni demineralizante (hiperparatiroidism, hipertiroidism, sindrom Cushing, metastaze carcinomatoase multiple în oase, mielom multiplu, sarcoidoză, boală Paget, hipervitaminoză D, sindrom Fanconi, acidoză tubulară renală etc.). În asemenea condiţii hipercalciuria este determinată de creşterea cantităţii de calciu filtrată, care depăşeşte capacitatea fiziologică a tubilor de reabsorbţie, dar în unele situaţii capacitatea alterată contribuie şi ea la producerea calciuriei.

Diminuarea capacităţii tubulare de a recupera cota normală de calciu este cauza hipercalciuriei în alte condiţii patologice (hipoparatiroidism cu calcemie normală, acromegalie, expansiuni ale volumului lichidelor extracelulare, depleţie de fosfaţi, pierderi severe de sare, ca de exemplu în boala chistică medulară renală, aport crescut de sare sau de magneziu, acidoză tubulară renală sau acidoza din sindromul Fanconi etc.). S-a descris şi o hipercalciurie idiopatică, predominantă la bărbaţi, în care calcemia este normală, fosfaturia scăzută, excreţia urinară de calciu este crescută, dar diminuă pînă aproape de normal ca urmare a unui regim foarte sărac în calciu, şi creşte exagerat prin augmentarea aportului de calciu, putînd chiar să determine precipitări de fosfat sau oxalat de calciu sub formă de calculi.

Insuficienţa renală cronică (IRC) provoacă importante tulburări ale homeostaziei calciului. Iniţial s-a crezut că acidoza din IRC produce obligator hipercalciurie, dar apoi s-a constatat că în stadiile iniţiale ale sindromului excreţia urinară de calciu este scăzută. Determinarea fracţiei de calciu excretată din sarcina filtrată a arătat valori scăzute în stadii precoce de evoluţie, în schimb, în stadiile avansate excreţia fracţională de calciu a crescut mult. Date recente au demonstrat că modificările excreţiei fracţionale a calciului în insuficienţa renală cronică nu depind de nivelul calcemiei (54). În stadii precoce hipocalciuria şi scăderea excreţiei fracţionale a calciului sînt probabil consecinţa nivelului circulant crescut al PTH, care măreşte reabsorbţia tubulară a calciului şi scade excreţia sa urinară. În stadii mai avansate de IRC excreţia fracţională a calciului este corelată cu cea a Na^+, la fel ca după expansiunea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzie de soluţie salină. S-a preconizat existenţa unui factor umoral, demonstrat de altfel în plasma uremicilor, care maschează efectele PTH, determinînd scăderea reabsorbţiei fracţionale a calciului şi sodiului. Persistenţa pierderilor urinare de calciu determină un bilanţ negativ al calciului şi demineralizări osoase (a se vedea „Insuficienţa renală cronică“).

Hipercalciuriile produc alterări funcţionale renale complexe descrise sub denumire de *nefropatia hipercalcemică*. Dintre aceste tulburări cea mai frecventă şi mai precoce este alterarea capacităţii de concentrare, evidenţiată prin poliurie şi polidipsie şi urini a căror osmolalitate scade spre izotonicitate. Defectul de concentrare este rezultatul unor alterări funcţionale tubulare, care dispar prin readucerea la normal a calcemiei. Mecanismul acestui defect nu este încă precizat, unii autori indicînd o inhibiţie a transportului Na^+ în ansa Henle care reduce conţinutul de Na^+ şi tonicitatea medularei renale, alţi autori susţinînd o diminuare a responsivităţii tubilor distali la ADH, ca urmare a inhibării adenilatciclazei sub acţiunea hipercalcemiei, ştiut fiind că efectul antidiuretic al hormonului este mediat la nivel celular de sistemul adenilatciclază— cAMP. Hipercalcemiile cronice nu modifică fluxul plasmatic renal şi filtrarea glomerulară, în schimb, hipercalcemiile acute le diminuă, uneori putînd provoca chiar insuficienţă renală acută de tip nonoliguric. Reabsorbţia tubulară a Na^+ şi Mg^{2+} este inhibată de hipercalcemie şi ca urmare excreţia urinară a acestor ioni creşte, concomitent cu excreţia Ca^{2+}, a cărei intensitate depinde direct de nivelul hipercalcemiei, în schimb scade excreţia K^+, mulţi pacienţi cu hipercalcemie cronică avînd hipokaliemie. Hipocalcemia cronică alterează de asemenea excreţia H^+ şi ca urmare la pacienţii cu hipercalcemie datorită hiperparatiroidismului cronic

se instalează o acidoză metabolică similară cu acidoza tubulară renală, iar la cei cu hipercalcemie de alte cauze s-a constatat o alcaloză metabolică (54).

Hipocalciuriile

Hipocalciuriile, lipsite de importanță clinică, cu excepția celor care au la bază anumite afecțiuni, sînt consecința reducerii RFG sau a scăderii calcemiei, consecutiv diminuării absorbției intestinale a calciului sau a fixării de săruri minerale în sistemul osos, (aport inadecvat de calciu, sindroame de malabsorbție, hipoparatiroidism etc.). Pancreatitele acute scad calcemia prin legarea Ca^{2+} de acizii grași liberi eliberați ca urmare a hidrolizei trigliceridelor, un mecanism asemănător avînd și hipocalcemiile prin veninul unor șerpi.

Fosforul plasmatic

Fosforul plasmatic se află în special sub formă de fosfați anorganici (Pi) și anume fosfatul bivalent (HPO_4^{2-}) și fosfatul monovalent ($H_2Po_4^-$), la pH normal al plasmei (7,40), primul reprezentînd 80% și cel de al doilea 20%. Fosfatul există în plasmă atît sub formă ultrafiltrabilă cît și legat de proteine, după unele studii la om (87) și la șobolan fracțiunea legată de proteine ar reprezenta aproximativ 20% din total, în timp ce alte studii, ținînd seama de echilibrul Donnan, apreciază că 90—96% din totalul fosfatului plasmatic este ultrafiltrabil (86). Fracțiunea filtrabilă de fosfați nu se modifică dacă se face o perfuzie de fosfați care mărește concentrația lor sanguină de la 8 la 10 mg/100 ml, dar creșterile rapide ale concentrației calciului și fosfaților plasmatici determină formarea de complexe coloidale nonultrafiltrabile de calciufosfat.

Rolul rinichiului în menținerea homeostaziei fosfaților din lichidele extracelulare este evidențiat de faptul că la o concentrație plasmatică a fosfatului anorganic (Pi) de 1,14 µmoli/ml și la o RFG de 120 ml/min sarcina filtrată de Pi este de 125 µmoli/min. Deoarece la omul normal excreția Pi poate varia de la 4 la 25 µmoli/min, într-o oră rinichii pot să-și mărească excreția cu 1 200 µmoli și deci în decurs de 4—5 ore pot elimina aproximativ 50% din Pi prezent în lichidele extracelulare. Raportul dintre *clearance*-urile fosfaților și al inulinei este sub 20%, dovedind că în condiții fiziologice mecanismele renale care controlează excreția fosfaților constau în special în filtrare și o intensă reabsorbție. Concentrația fosfaților în ultrafiltratul glomerular este de aproximativ 170 mEq/l, iar în urina definitivă se elimină în condiții obișnuite numai 40 mEq/l.

Unii autori au susținut că în nefronul mamiferelor ar avea loc și o secreție de fosfați, așa cum se întîmplă la peștii teleosteeni aglomerulați, amfibieni și pui, bazîndu-se pe faptul că în timpul încărcărilor puternice cu fosfați care produc hiperfosfatemie rapidă, *clearance*-ul fosfaților depășește pe cel al inulinei, precum și pe constatarea că lezarea nefronului distal este urmată de scăderea excreției fosfaților. Dar micropuncțiile sau microperfuziile nu au dovedit existența secreției tubulare de fosfați și de aceea se admite că secreția, chiar dacă există, are o importanță minimă în excreția renală de fosfați (28).

Reabsorbția fosfaților filtrați are loc în special în tubii proximali, unde la cîini și șobolani cu o valoare normală a Pi plasmatic se resoarbe între 60 și 70% din sarcina filtrată de fosfați, din care 40% (sau 50% din Pi reabsorbit de întreg nefronul) în primii 10—20% din lungimea tubului proximal, în care se reabsoarbe numai

aproximativ 15% din Na^+ și apa filtrată. În *pars recta* a tubului proximal, ansa Henle și începutul tubului distal se mai reabsoarbe încă 5—10% din sarcina filtrată, direct proporțional cu reabsorbția Na^+ și a apei. În nefronul distal se reabsoarbe între 10—25% din sarcina de fosfați filtrată, în funcție de cantitatea livrată de către nefronul proximal. În sfîrșit, o cotă de 5—20% din sarcina de fosfați filtrată se elimină în urina definitivă.

Creșterea lentă a fosfatemiei prin perfuzia de fosfați este urmată de creșterea reabsorbției fosfaților ultrafiltrați pînă ce se atinge o valoare maximă, după care creșterile ulterioare ale sarcinii filtrate sînt eliminate cantitativ în urină. Deci există o capacitate maximă de reabsorbție a fosfaților în tubul proximal (TmP), care se menține relativ constantă la același subiect în pofida unor modificări ale RFG, echilibrului acido-bazic și a unor modificări brușe electrolitice (1). TmP este legată indirect de RFG, deoarece reabsorbția fosfaților este corelată cu cea a Na^+ și este bine dovedită existența unui echilibru glomerulo-tubular pentru Na^+. TmP poate fi redusă prin perfuzia unor substanțe incluzînd: PAH, anumiți aminoacizi, glucoză, bicarbonat, mari cantități de soluție salină, precum și de vasodilatația renală și de perfuzia de fosfați repetată timp de cîteva zile. Se pare că există o TmP separată în segmentele proximale și în cele distale ale nefronului, ambele scăzute de PTH și ambele crescînd după paratiroidectomie, diferența constînd în faptul că TmP proximală poate fi redusă și de alți factori (expansiunea volumului lichidelor extracelulare etc.), în timp de TmP distală este diminuată numai de PTH.

Capacitatea maximă de reabsorbție tubulară a fosfaților la om este în medie de 0,13—0,14 mM/min, dar prezintă mari variații individuale. Ea diferă de cea a glucozei prin cel puțin două aspecte și anume: TmG este atît de mare încît în condiții obișnuite cărăușii nu sînt saturați și de aceea rinichiul nu intervine în reglarea glicemiei, în timp ce TmP fiind limitată orice creștere sau scădere moderată, sau chiar mică a fosfatemiei, determină importante modificări ale excreției urinare de fosfați, astfel rinichiul intervenind în reglarea fosfatemiei; o altă diferență constă în stabilitatea remarcabilă a TmG, neinfluențată de modificările compoziției ionice sau de diverși hormoni, comparativ cu TmP care este mult mai variabilă, putînd fi influențată de o serie de factori.

Mecanismul transportului fosfaților prin celulele tubulare nu este încă elucidat. Raportul concentrațiilor Pi dintre lichidul tubular și ultrafiltratele de plasmă de 0,7—0,8 ar sugera o reabsorbție datorită unui mic potențial negativ transtubular în tubii proximali, iar concentrația intracelulară a fosfaților mai mare decît cea din lichidul tubular și interiorul celulelor tubulare mai negativ ca lumenul indică un transport al fosfaților contra unui gradient electrochimic. Mai probabil apare însă un transport activ al fosfaților pe baza kineticii saturării reabsorbției tubulare și a competiției cu glucoza, aminoacizii, Na^+ HCO_3^- și aminohipurat de sodiu. Deși perfuzia de glucoză, pînă ce apare glucozuria, diminuă reabsorbția fosfaților cu aproximativ 20%, sugerînd utilizarea unui mecanism comun de reabsorbție, florizina care inhibă complet reabsorbția glucozei mărește TmP, dovadă că fosfatul nu este în întregime reabsorbit prin același mecanism ca glucoza. Perfuzia unor aminoacizi (alanină, glicină, valină și triptofan) reduce TmP, efect neinfluențat de PTH, iar *in vitro*, pe cupe de rinichi, aminoacizii inhibă extracția de fosfat anorganic, demonstrînd existența unei com-

petiţii pentru un anumit mecanism de transport.

Scăderea concentraţiei plasmatice a Pi este urmată de scăderea eliminărilor de fosfaţi pînă la dispariţia lor din urină, sugerînd existenţa unui prag de excreţie a fosfaţilor, sub concentraţia lor sanguină normală, avînd un rol important în reglarea fosfatemiei. Administrarea unor mici cantităţi de glucoză, precum şi alcaloza acută respiratorie, stimulează intrarea fosfaţilor în celule, diminuînd fosfatemia şi fosfaturia, în schimb, acidoza acută scade pragul şi măreşte excreţia de fosfaţi, dar nu modifică TmP.

Dintre numeroşii factori care influenţează reabsorbţia tubulară a fosfaţilor vor fi prezentaţi cîţiva mai bine studiaţi.

Interrelaţiile cu Na^+ sînt demonstrate prin perfuziile rapide de mari cantităţi de soluţie salină, care produc natriureză şi creşterea excreţiei de fosfaţi, existînd o corelaţie semnificativă între fracţiunea excretată de fosfaţi filtraţi şi cea de sodiu. În timpul expansiunii volumului lichidelor extracelulare ca urmare a perfuziei de soluţie salină, deşi fosfatul filtrat scade, valorile fosfaţilor urinari rămîn superioare celor din perioada de control, indicînd că expansiunea volumului lichidelor extracelulare reduce reabsorbţia tubulară a fosfaţilor (şi a Na^+) în tubii proximali, fapt demonstrat de altfel şi prin micropuncţii. Acest efect nu este influenţat de PTH, deşi fosfaturia a fost mai mare la animalele cu paratiroide intacte comparativ cu cele paratiroidectomizate, ca urmare a stimulării descărcărilor de PTH de către hipocalcemia indusă de perfuzia salină.

Vasodilataţia renală produsă prin injectarea în artera respectivă de acetilcolină sau bradikinină măreşte excreţia urinară de fosfaţi, chiar şi în condiţiile scăderii RFG şi a sarcinii filtrate, indicînd o scădere a reabsorbţiei tubulare nete a fosfaţilor. Creşterea presiunii de perfuzie a rinichiului cu vasodilataţie prin injectarea intravenos de angiotensină măreşte suplimentar fosfaturia, iar relaţia dintre fracţia excretată de fosfaţi filtrată şi cea de Na^+ este similară cu cea observată în timpul perfuziei saline, dovadă a importanţei modificărilor hemodinamicii renale asupra eliminărilor urinare de fosfaţi. În schimb, expansiunile cronice ale volumului lichidelor extracelulare prin hiperaldosteronism primar sau după administrări îndelungate de DOCA nu produc modificări ale fosfaturiei, din cauză că „scăparea" de sub acţiunea prelungită a mineralocorticoizilor este rezultatul scăderii reabsorbţiei în tubii proximali.

Influenţele altor ioni asupra fosfaturiei sînt variate. Perfuziile rapide de calciu sau magneziu diminuă fosfaturia, deşi concentraţia plasmatică a fosfaţilor creşte, datorită inhibiţiei secreţiei de PTH, deoarece efectul este absent după paratiroidectomie. Dar constatarea scăderii excreţiei de fosfaţi după injecţia de calciu în artera renală dovedeşte că hipercalcemia poate influenţa reabsorbţia tubulară a fosfaţilor şi printr-un efect direct. Deşi mecanismul prin care hipercalcemia inhibă eliminările urinare de fosfaţi nu este încă lămurit, faptul că hipercalcemia inhibă reabsorbţia Na^+ în tubul proximal permite presupunerea că inhibă concomitent şi reabsorbţia fosfaţilor. Scăderea acută a calcemiei, prin trecerea sîngelui printr-o coloană cu schimbători de ioni timp de 3—4 ore, sau la om prin perfuzia unui agent chelator al Ca^{2+} (EDTA), provoacă o creştere a fosfaturiei, probabil secundară descărcărilor de PTH, pentru că nu mai apare după paratiroidectomie. Depleţiile de magneziu la om scad *clearance*-ul fosfaţilor, care este mărit prin repleţia Mg^{2+} sau prin PTH, iar la cîinii cu depleţie magnezică PTH a stimulat

mai puțin fosfaturia decît la cîinii normali, indicînd că deficitul de Mg^{2+} produce un oarecare grad de rezistență renală la PTH.

Creșterea excreției urinare de bicarbonat ca urmare a perfuziei de $NaHCO_3$ provoacă creșterea fosfaturiei, deși concentrația plasmatică a fosfaților este scăzută. Deoarece după perfuzia de $NaHCO_3^-$ fosfaturia a fost mai mare decît cea provocată prin perfuzia unei cantități echivalente de NaCl, probabil că stimularea excreției de fosfați de către HCO_3^- nu este, decît parțial, consecința expansiunii volumului lichidelor extracelulare.

Diureticele exercită efecte variate asupra fosfaturiei. Deoarece reabsorbția fosfaților în tubii distali nu este dependentă de cea a Na^+ se poate presupune că diureticele care acționează asupra tubului proximal produc și fosfaturie, dar aceasta va depinde de efectele directe sau indirecte ale diureticului asupra secreției de PTH. Cele mai puternice fosfaturice s-au dovedit diureticele care inhibă carboanhidraza (acetazolamida), deoarece transportul Na^+ și al fosfaților este intim corelat la nivelul tubilor proximali. Furosemidul și acidul etacrinic produc de asemenea fosfaturie, a cărei intensitate și durată depind de gradul depleției de volum produsă, în cazul furosemidului intervenind probabil și efectul inhibitor asupra anhidrazei carbonice. Dar atît furosemidul cît și acidul etacrinic sînt agenți calciurici puternici și prin acest efect pot determina scăderi rapide ale calcemiei, care stimulează acut secreția de PTH. Diureticele mercuriale au furnizat rezultate variabile, iar cele osmotice (manitol, uree) nu au efect fosfaturic, deoarece acționează la nivelul nefronului distal.

Utilizarea prelungită a diureticelor nu provoacă fosfaturie susținută și depleție fosfatică, dovedind intervenția compensatoare a creșterii reabsorbției tubulare proximale a fosfatului și a Na^+, ca urmare a depleției volumului lichidelor extracelulare. Glucozizii cardiotonici (strofantina, digoxina), care inhibă ATP-aza—Na^+—K^+ activată produc fosfaturie și deprimă TmP cu 20—50%, prin corelațiile cu reabsorbția Na^+ controlate de către această enzimă.

În concluzie reiese că drogurile care inhibă reabsorbția proximală a Na^+ pot produce fosfaturie, dacă sarcina de fosfați care ajunge în segmentul distal tubular depășește capacitatea acestora de reabsorbție.

Tulburările echilibrului acido-bazic exercită influențe încă puțin studiate asupra fosfaturiei. Alcalinizarea urinii prin perfuzii de $NaHCO_3$, administrarea de acetazolamidă și alcaloza respiratorie acută scad reabsorbția tubulară de fosfați, datorită unei competiții pentru reabsorbție între ionii bicarbonat și fosfat, dar nu se pot exclude nici influențele indirecte ale expansiunii volumului lichidelor extracelulare și ale hipocalcemiei. Perfuzia tubilor proximali cu soluții de fosfați cu pH variat, prin raporturi diferite între fosfații mono- și cei dibazici, a demonstrat o reabsorbție mai mare a Pi din soluțiile acide decît din cele alcaline, iar administrarea de PTH în timpul perfuziei cu o soluție acidă scade reabsorbția, alcalinizînd soluția. Concluzia este că cei doi fosfați se reabsorb diferit, iar PTH favorizează echilibrul spre ionul cel mai puțin rezorbabil, prin alcalinizarea lichidului tubular. Acidoza metabolică nu influențează TmP la om, dar mărește fosfaturia, încă atunci cînd nu este prea gravă, prin stimularea mobilizării rezervelor de fosfați din țesuturile moi și din sistemul osos.

Unii hormoni intervin de asemenea în controlul excreției urinare de fosfați.

Parathormonul este probabil cel mai important factor fiziologic care re-

glează eliminările renale de fosfați, numeroase date clinice și experimentale indicînd că hormonul scade TmP și produce hiperfosfaturie. Astfel pacienții cu hiperparatiroidism excretă mare parte din fosfații filtrați, iar la hipoparatiroidieni fosfaturia este redusă. Administrarea de PTH intravenos la om și animale de experiență este urmată în mai puțin de 15 minute de hiperfosfaturie, datorată atît creșterii RFG și, deci, sarcinii filtrate, cît mai ales diminuării reabsorbției în tubii proximali. Perfuzia de PTH în artera renală determină fosfaturie atît la animalul normal cît și la cel paratiroidectomizat. Efectul hiperfosfaturic al PTH este mediat prin sistemul adenilatciclază — cAMP, hormonul stimulînd generarea de cAMP ca urmare a activării adenilatciclazei din celulele tubulare. PTH acționează predominant la nivelul tubului proximal, reducînd reabsorbția fosfaților și mărind sarcina de fosfați care ajunge în tubii distali, iar excreția finală de Pi este rezultatul echilibrului dintre sarcina de fosfați neresorbiți în tubii proximali și capacitatea de reabsorție a tubilor distali. Stimularea excreției de fosfați sub acțiunea PTH este consecința a 3 efecte și anume: un efect direct asupra unui mecanism de transport Na^+-dependent din tubii proximali și distali, inhibarea unui component al reabsorbției proximale a fosfaților, de asemenea Na^+-dependent și inhibarea reabsorbției HCO_3^- care, la rîndul său, diminuă reabsorbția fosfaților prin alcalinizarea lichidului tubular (28). Acțiunea fosfaturică a PTH deține un rol fundamental în reglarea calcemiei, deoarece prin acțiunea sa asupra oaselor mobilizează atît calciul cît și fosfații și, dacă rinichii nu elimină excesul de fosfați, hiperfosfatemia diminuă calcemia atît direct cît și prin inhibarea secreției hormonului.

Vitamina D este transformată la nivel renal din 25-OHD_3 în 1,25-$(OH)_2D_3$ compusul polar cel mai activ (a se vedea „Reglarea activității renale"). Cercetări recente au precizat că vitamina D și compușii săi mai activi diminuă fosfaturia, crescînd reabsorbția fosfatului în tubii proximali, cel mai activ fiind compusul 25-OHD_3 dar numai în prezența PTH. Modul de acțiune al vitaminei D și corelațiile sale cu PTH nu sînt încă lămurite, dar se pare că vitamina și compușii săi mai activi stimulează direct mecanismul de transport al fosfaților care este inhibat de PTH și expansiunea volumului extracelular, deși nu se poate exclude nici ipoteza că efectul se datorează unui metabolit al compusului 25-OHD_3, care ar acționa direct asupra celulelor tubulare. Administrările îndelungate de vitamină D au efect indirect asupra fosfaturiei datorită efectului hipercalcemiant, care inhibă secreția de PTH și ca urmare diminuă fosfaturia.

Calcitonina exercită efecte variabile asupra fosfaturiei în funcție de specie, la om și la șobolan avînd efecte fosfaturice, la cîine efecte slabe. Studiile asupra rolului calcitoninei sînt îngreunate de faptul că hormonul exercită efecte hipocalcemiante și deci stimulează secreția de PTH. Unii autori au susținut chiar că efectul fosfaturic al calcitoninei se datorează descărcării de PTH, dar mai recent s-a arătat că hormonul stimulează excreția renală de fosfați și la animale paratiroidectomizate.

Somatotropul hipofizar (GH) administrat subacut sau cronic la om scade excreția de fosfați și mărește TmP, fără a modifica RFG sau fosfatemia, acționînd probabil direct asupra celulelor tubulare. Efectul somatotropului se exercită și în lipsa PTH, iar PTH scade TmP ridicat sub influența GH. Cercetări efectuate la cei cu exces de GH (acromegalici, copii în creștere) au demonstrat că TmP este crescut, iar *clearance*-ul fosfaților este redus. Aceste rezultate sugerează că GH sti-

mulează reabsorbția tubulară de fosfați independent de PTH, prin acțiune directă tubulară, sau indirect prin modificări ale compoziției ionice a plasmei sau prin stimularea unui alt hormon (28).

Hormonii tiroidieni influențează indirect fosfaturia. Cercetări efectuate la pacienți cu tirotoxicoză au arătat creșteri ale excreției urinare de fosfați, secundare creșterii fosfatemiei și a RFG, precum și creșterea TmP, care se corectează după normalizarea funcției tiroidiene. Administrarea acută de triiodotironină a determinat de asemenea creșteri ale fosfaturiei cu ușoară creștere a fosfatemiei și o mărire ușoară a RFG, dovedind că hiperfosfaturia se produce, atît ca urmare a creșterii sarcinii filtrate de fosfați, cît și prin scăderea reabsorbției tubulare.

Glucocorticoizii exercită efecte slabe asupra fosfaturiei, rezultatele publicate fiind contradictorii. Administrarea intravenos de hidrocortizon a produs scăderea fosfatemiei și a fosfaturiei, iar alți autori au constatat după administrarea de hidrocortizon timp de cîteva zile o marcată creștere a fosfaturiei.

Alți hormoni (mineralocorticoizii, estrogenii, vasopresina) nu au efecte directe asupra transportului tubular al fosfaților.

Fiziopatologia reabsorbției fosfaților

După cum a reieșit din datele prezentate numeroși factori hormonali și nonhormonali pot mări sarcina de fosfați filtrați prin creșterea fosfatemiei sau a RFG și pot diminua reabsorbția fosfaților în tubul proximal. Dar dacă aceste efecte vor influența excreția urinară de fosfați aceasta va depinde de amploarea și direcția modificării altor parametri. Dintre numeroșii factori care influențează fosfaturia cea mai mare importanță s-a acordat tulburărilor funcției paratiroidiene.

Hiperparatiroidismul primar

Hiperparatiroidismul primar este determinat în 90% din cazuri de tumori paratiroidiene, aproape în totalitate adenoame și extrem de rar adenocarcinoame, și în 10% din cazuri este consecința hiperplaziei și hipertrofiei celulelor clare ale glandei. Caracteristicile biochimice ale hiperparatiroidismului primar sînt: hipercalcemia, hipofosfatemia și creșterea *clearance*-ului renal al fosfaților, deși s-a constatat o considerabilă suprapunere de valori cu cele obținute la normali, probabil datorită ingestiei variate de fosfați și diferențelor în filtrarea lor. Determinările *clearance*-ului fosfaților efectuate dimineața au arătat valori între 6,3 și 15,5 ml/min la subiecți normali, iar determinările efectuate la alte ore au fost cuprinse între limite mult mai mari. Numai aproximativ 10% din hiperparatiroidieni au avut un *clearance* pentru fosfați în limite normale. Prin determinarea procentului de fosfați reabsorbiți se poate avea o imagine mai fidelă asupra variațiilor funcției renale. Valorile normale ale reabsorbției tubulare a fosfaților au fost cuprinse între 78% și 94%, iar dintre pacienții cu hiperparatiroidism 12—43% au avut valori în cadrul limitelor normale. Pentru a se putea compara parametrii excreției renale de fosfați la normali și hiperparatiroidieni, s-a introdus indexul excreției fosfaților (IEP), care corelează fracțiunea excretată de fosfați filtrați (Cp/Ccr) cu nivelul fosfatemiei consecutiv unei perfuzii de fosfați. Calculat pe baza formulei Cp/Ccr-0,055 (fosfatul seric) +0,07, se consideră că valorile sub 0,09 sînt anormale, iar cele superioare acestei limite indică un hiperparatiroidism. Rezultatele fals negative (valori în limite normale) la pacienții

cu hiperparatiroidism cert au variat între 3—36%. S-a mai recomandat ca test diagnostic „pragul teoretic renal al fosfaților", calculat prin determinarea din 30 în 30 de minute a concentrației sanguine și urinare a fosfaților, după o perfuzie standard de fosfat anorganic timp de 3 ore; înscriind pe orizontală fosforul seric (mg/100 ml) și pe verticală excreția urinară de fosfați (mg/min), se calculează linia de regresie, iar punctul în care această linie intersectează axul orizontal reprezintă pragul teoretic renal al fosfaților. Determinarea TmP la hiperparatiroidieni a furnizat valori normale la 7 din 26 pacienți. Dintre procedeele recomandate pentru investigarea hiperparatiroidienilor IEP pare a fi cel mai discriminativ, iar pragul teoretic renal al fosfaților cel mai corect, deși este complicat de efectuat. S-au mai recomandat și alte procedee de evaluare a funcției paratiroidiene, bazate pe modificarea excreției renale de fosfați (testul perfuziei de calciu, încărcarea orală cu fosfați etc.), dar sînt dificil de efectuat.

Hiperparatiroidismul secundar se instalează ca urmare a diminuării concentrației serice a Ca^{2+} (diete prelungite sărace în calciu, graviditate și lactație, rahitism sau osteomalacie, insuficiențe renale cronice) și este caracterizat prin hipocalcemie, hipofosfatemie și creșterea *clearance*-ului fosfaților. Stimularea secreției paratiroidiene este răspunzătoare de producerea hiperfosfaturiei și a hipofosfatemiei, dar nu s-a precizat încă rolul neresponsivității la vitamina D sau metaboliții săi (54).

Hipoparatiroidismul

Hipoparatiroidismul este de cele mai multe ori consecința lezării vascularizației paratiroidelor sau a extirpării lor în cursul operațiilor pe tiroidă, în special pentru neoplasme, foarte rar ca urmare a tratamentului tirotoxicozelor cu iod radioactiv și excepțional de rar idiopatic. Instalat la cîteva zile, sau după perioade lungi de timp, după lezarea paratiroidelor, hipoparatiroidismul este caracterizat biochimic prin hiperfosfatemie cu hipocalcemie, eliminări urinare normale de fosfați, corespunzătoare aportului, *clearance*-ul fosfaților și fracția excretată din fosfații filtrați scăzute. Administrarea de PTH provoacă hiperfosfaturie și creșterea fracției excretate, același efect fiind obținut și prin perfuzia de calciu și normalizarea calcemiei, dovedind că tulburările excreției renale a fosfaților se datorează nu numai lipsei PTH ci și hipocalcemiei.

Pseudohipoparatiroidismul

Pseudohipoparatiroidismul, un sindrom ereditar caracterizat prin hipocalcemie de intensitate variabilă, hiperfosfatemie și *clearance* redus al fosfaților, este datorat lipsei de responsivitate a rinichiului și uneori a sistemului osos la PTH. Administrarea de PTH, care la hipoparatiroidieni determină hiperfosfaturie, la acești pacienți este lipsită de răspuns. Probabil că sindromul se datorează unei tulburări a sistemului adenilatciclază —cAMP, deoarece administrarea PTH la acești pacienți nu este urmată de creșterea eliminărilor urinare de cAMP.

Insuficiența renală cronică

Insuficiența renală cronică (IRC) este caracterizată, printre alte multiple tulburări și prin excreția unei fracții mari din fosfatul filtrat, condiționată de acțiunea renală a excesului de PTH. Dar la producerea fosfaturiei din IRC mai contribuie și alți factori, după cum reiese din faptul că fosfatemia nu se modifică pînă ce funcția renală nu scade sub 30% din normal, precum și din lipsa de corelație între fracția excretată din sarcina filtrată

și nivelul fosfatemiei la un mare număr de pacienți cu nefropatii avansate. S-a demonstrat chiar că după paratiroidectomie totală la pacienți cu IRC avansată nu s-a modificat fracțiunea crescută a fosfaților excretați. Cercetări experimentale efectuate pe cîini normali și tiroparatiroidectomizați au arătat că dacă se menține calcemia normală prin administrarea de vitamină D, fosfatemia nu se modifică în condițiile unei insuficiențe renale progresive, iar excreția fracțională a fosfaților crește odată cu scăderea RFG. Atenția cercetătorilor s-a îndreptat atunci spre Na^+, a cărui reabsorbție, legată de cea a fosfaților, scade în insuficiența renală avansată, sugerînd că același factor care alterează reabsorbția Na^+ ar putea contribui și la producerea fosfaturiei; de asemenea s-a preconizat și intervenția unei tulburări a metabolizării renale a vitaminei D, deoarece atît 25-OHD_3 cît și 1,25-$(OH)_2D_3$ stimulează reabsorbția tubulară a fosfaților. Studiile efectuate pe un lot mare de pacienți cu IRC de diverse grade, la care s-au făcut perfuzii cu calciu și s-au urmărit modificările *clearance*-ului fosfaților, au demonstrat că la cei la care RFG a fost peste 40 ml/min fracția excretată din fosfații filtrați (Cp/Ccr) a scăzut la normal după administrarea calciului, în timp ce la cei cu RFG sub 40 ml/min raportul nu s-a modificat. Determinările concomitente ale PTH circulant au evidențiat scăderi de la niveluri foarte ridicate la valori mai scăzute, dar întotdeauna superioare normalului, care ar putea explica menținerea la valori crescute a fracției excretate de fosfați la pacienții cu IRC grave în timpul perfuziei calciului. S-a pus problema dacă la pacienții cu IRC avansată hiperfosfaturia nu ar fi datorată unei stări refractare a celulelor tubulare la PTH. Cercetările constînd în perfuzia de extract paratiroidian la un mare număr de pacienți cu IRC și cu transplant renal, au arătat că la cei cu insuficiență renală moderată sau avansată (*clearance*-ul creatininei între 87 și 27 ml/min) fracția excretată din fosfații filtrați a fost mult mai mare ca la normali, iar perfuzia de PTH a crescut-o numai la normali și la cei cu IRC moderată (54). Cei mai mulți pacienți cu rinichi transplantat prezintă o reabsorbție tubulară diminuată de fosfați în primele luni postoperator, deși rinichiul funcționează bine, datorită hipersecreției de PTH, care exista obișnuit înainte de transplant și se menține și în următoarele cîteva luni după operație, și poate și consecutiv corticoterapiei.

Rahitismul familial hipofosfatemic vitamino-D-rezistent

Rahitismul familial hipofosfatemic vitamino-D-rezistent, cea mai frecventă formă idiopatică de rahitism rezistent, debutează cînd copilul începe să meargă și este caracterizat clinic prin deformări osoase, nanism, absența tetaniei, iar biochimic prin hipofosfatemie din cauza scăderii capacității de reabsorbție tubulară. Boala familială, transmisă de o genă dominantă legată de cromosomul X, a fost atribuită de unii autori unui defect al transportului intestinal al calciului, cu hiperparatiroidism secundar care produce fosfaturie, iar de alți autori unui defect primar al reabsorbției tubulare a fosfaților. Prima ipoteză este combătută de o serie de constatări experimentale și mai ales de dozările radioimunologice ale PTH sanguin, care au furnizat rezultate foarte diferite și, chiar atunci cînd s-au găsit niveluri crescute ale PTH, acestea au fost considerate insuficiente pentru a explica fosfaturia. Cea de a doua ipoteză este susținută de faptul că acești bolnavi mai au și alte defecte tubulare (glucozurie, aminoacidurie), nivelul plasmatic al PTH

este normal, perfuzia de calciu nu poate normaliza excreția fosfaților etc. Probabil că un rol important în patogenia hiperfosfaturiei dețin tulburările metabolizării renale a vitaminei D sau a produșilor săi intermediari care stimulează reabsorbția fosfaților, sau poate o rezistență a celulelor tubulare la 25-OHD_3 și 1,25-$(OH)_2D_3$, care la acești pacienți nu influențează fosfaturia.

Sindromul Fanconi

Sindromul Fanconi, caracterizat printr-o serie de defecte tubulare, are ca o manifestare obișnuită hiperfostaturia prin alterarea mecanismului tubular proximal de reabsorbție a fosfaților (a se vedea „Fiziopatologia reabsorbției aminoacizilor"). Pierderile excesive de fosfați prin urină scad fosfatemia, tulburînd mineralizarea osoasă și provocînd rahitism la copil și osteomalacie la adult.

Uropatia obstructivă

Uropatia obstructivă este o cauză de tulburare a excreției renale a fosfaților, dezobstrucția unui ureter fiind urmată de o eliminare crescută de Na^+, concomitent cu diminuarea excreției de fosfați de către rinichiul respectiv. Cercetările experimentale au precizat că după dezobstrucția unilaterală ureterală expansiunea volumului lichidelor extracelulare la cîinii cu și fără paratiroide determină o hiperfosfaturie bilaterală, dar mult mai redusă de partea care a fost obstruată. Perfuzia de PTH produce o creștere similară a excreției urinare de cAMP de ambele părți, dar hipoperfuzia unui rinichi a provocat modificări funcționale similare cu cele observate după obstrucție ureterală unilaterală și de aceea s-a sugerat că modificările fosfaturiei după dezobstrucție ar fi datorate hipoperfuziei renale în timpul obstrucției, care mărește reabsorbția fosfaților în tubul proximal și scade pe cea a Na^+ sub acest nivel.

Magneziul

Magneziul se găsește în plasmă în concentrații cuprinse între 1,7 și 2,2 mg/100 ml (0,62—1,10 mM/l), care nu sînt atît de riguros reglate comparativ cu calcemia. Din totalul magneziului plasmatic 55% este prezent sub formă liberă, ionizată (Mg^{2+}), 32% este legat de proteine plasmatice, deci este nedializabil și restul este complexat cu alte substanțe sub formă de citrat (4%), fosfat (3%) și alte complexe (6%) (28). Rinichiul deține un rol esențial în menținerea nivelului mangeziemiei și mai ales în prevenirea creșterilor periculoase ale concentrației plasmatice a acestui ion. Astfel creșterile magneziemiei, realizate prin perfuzia unor săruri de magneziu, măresc excreția urinară a magneziului chiar peste 500 mEq/l, explicînd raritatea hipermagneziemiilor în practica clinică.

La nivel glomerular filtrează atît Mg^{2+} cît și complexele solubile plasmatice, iar în tubi are loc o reabsorbție puternică, activă a Mg^{2+}, cu sedii și mecanisme comune cu cele ale Ca^{2+}. Din cantitatea totală de magneziu filtrată numai aproximativ 4% se elimină prin urină, iar restul se reabsoarbe, la cîine în proporție de 60% în tubii proximali și 34% în cei distali. Valoarea subunitară a raportului dintre concentrația magneziului în lichidul tubular și în plasmă, similară cu cea a calciului, dovedește că reabsorbția Mg^{2+} în tubul proximal se face proporțional cu cea a Na^+ și a apei, iar concentrația doar de jumătate din cea plasmatică în lichidul din tubul distal dovedește un transport activ al Mg^{2+} atît din ansa Henle cît și la începutul tubului distal. Microperfuziile au precizat că ramura ascendentă a ansei Henle reprezintă sediul principal al

reabsorbției Mg^{2+}, între tubii proximali și cei distali reabsorbindu-se 72% din cantitatea perfuzată (57), în timp ce între tubul distal superficial și papilă se reabsoarbe numai aproximativ 10%.

Reabsorbția tubulară a Mg^{2+} este limitată de o capacitate maximă (Tm), care la cîine este de aproximativ 140 mg/min/kg corp la o sarcină de magneziu filtrat de 280 mg/min. Tm pentru magneziu are limite foarte largi, capacitatea maximă de reabsorbție fiind atinsă doar atunci cînd sarcina filtrată a fost aproximativ dublă față de Tm, indicînd o mare heterogenitate a nefronilor de a reabsorbi magneziu. O serie de factori care influențează reabsorbția Na^+ și a apei pot modifica Tm magneziului, similar modificărilor TmP.

La nivel tubular, spre deosebire de calciu care doar se reabsoarbe, magneziul probabil că se și secretă, deși procesul nu pare a avea importanță fiziologică, ci intervine numai după încărcări prin perfuzii intravenoase de săruri de magneziu. Prin micropuncții în condițiile unei încărcări moderate cu Mg^{2+}, s-a dovedit că secreția netă între tubul cortical distal și urina finală a fost de 15—20% din sarcina filtrată de Mg^{2+}.

Excreția urinară a Mg^{2+}, în general paralelă cu cea a Ca^{2+} și a Na^+, poate fi modificată de o serie de factori nonhormonali și hormonali.

Modificările volumului lichidelor extracelulare influențează atît eliminările urinare de Na^+, cît și pe cele de Ca^{2+} și Mg^{2+}. Astfel expansiunea volumului extracelular prin perfuzia de mari cantități de soluție salină hipotonă mărește excreția de Ca^{2+} și de Mg^{2+}, excreția menținîndu-se crescută și în timpul reducerii RFG prin introcerea unui balonaș în aortă. Prin micropuncții s-a dovedit că în timpul încărcării saline are loc o inhibiție proporțională a reabsorbției Mg^{2+} și a apei în tubul proximal.

Modificările cronice ale volumului lichidelor extracelulare influențează de asemenea eliminările de Mg^{2+}, expansiunile cronice produse prin administrare de mineralocorticoizi stimulează excreția urinară de Mg^{2+}, similar cu cea a Ca^{2+}, concomitent cu expansiunea volumului și cu creșterea excreției de Na^+, datorită scăderii reabsorbției Mg^{2+} în nefronul distal. Restricția Na^+, cu scăderea consecutivă a volumului lichidelor extracelulare, diminuă puternic excreția urinară de Mg^{2+}.

Factorii hemodinamici renali influențează excreția Mg^{2+} similar celei a Ca^{2+}. Vasodilatația renală, care nu mărește sarcina filtrată de Mg^{2+} deoarece nu modifică RFG, stimulează excreția de Mg^{2+}, concomitent cu natriureza și calciuria, printr-un mecanism descris anterior. Creșterea RFG prin alimentație proteică și perfuzie de dopamină, deși mărește în medie cu 30% sarcina filtrată de Mg^{2+}, crește excreția urinară doar de două ori, demonstrînd existența unui echilibru glomerular și pentru Mg^{2+}, după cum există pentru Na^+ și Ca^{2+}.

Alterările concentrației plasmatice a unor ioni: creșterea calcemiei stimulează magneziuria (și calciuria) la animale normale și la cele tiroparatiroidectomizate, modificări neinfluențate de alterările RFG sau de o supraîncărcare salină. Creșterea sarcinii de Ca^{2+} inhibă reabsorbția Mg^{2+} în tubul proximal, dar mai ales în cel distal. Carența Mg^{2+} din alimentație scade maximal excreția urinară de Mg^{2+} înainte de a fi diminuat magneziemia printr-un mecanism încă necunoscut. Depletiile severe de Mg^{2+} sînt urmate și de scăderi ale excreției de Na^+ și Ca^{2+}, dar cu creșteri ale excreției K^+, probabil ca urmare a creșterii reabsorbției distale de Na^+, Ca^{2+} și Mg^{2+} cu excreție de K^+.

Diureticele osmotice măresc excreția urinară de Na^+ și Ca^{2+} dar și pe cea de

Mg^{2+}, prin inhibarea reabsorbţiei Mg^{2+} în tubul distal. Acetazolamida influenţează puţin excreţia Mg^{2+}, deoarece, acţionînd la nivelul tubului proximal, sarcina crescută de Mg^{2+} care ajunge în tubul distal poate fi reabsorbită. Administrarea acută de clorotiazide produce doar o uşoară creştere a excreţiei urinare de Mg^{2+}, în schimb, administrarea cronică este urmată de magneziurie permanentă cu depleţie magnezică. Acidul etacrinic, furosemidul şi diureticele mercuriale produc magneziurie prin creşterea secreţiei de Mg^{2+}.

Tulburările echilibrului acido-bazic provoacă modificări variate ale excreţiei urinare de Mg^{2+}. Acidozele metabolice acute prin încărcare cu NH_4Cl măresc excreţia de Mg^{2+}, în timp ce acidozele cronice nu au acest efect (48), probabil din cauza intervenţiei unor mecanisme compensatoare încă necunoscute.

Influenţele hormonale asupra magneziuriei sînt multiple şi complexe.

Parathormonul diminuă excreţia urinară de Mg^{2+} (şi de Ca^{2+})printr-un mecanism bifazic, iniţial mărind nivelul plasmatic al Mg^{2+} şi Ca^{2+}, concomitent cu scăderea excreţiei urinare a acestor ioni, iar după 48 ore magneziemia continuînd să crească uşor, în timp ce excreţia urinară creşte spre nivelul bazal. În hipersecreţiile cronice de PTH (hiperparatiroidism) la unii pacienţi cu calcemia cea mai crescută, magneziemia este scăzută, excreţia renală a Mg^{2+} este ridicată, echilibrul magneziului este negativ.

Calcitonina în doze mari produce la om o creştere trecătoare a excreţiei de Mg^{2+} atît la normali cît şi la paratiroidectomizaţi. Probabil că efectul nu este specific, deoarece se însoţeşte de natriureză şi orice natriureză produce creşterea excreţiei urinare de Mg^{2+}.

Glucocorticoizii, administraţi acut la animale suprarenalectomizate, nu modifică reabsorbţia tubulară a Mg^{2+}, iar în administrări cronice produc o uşoară creştere a eliminărilor de Na^+, Ca^{2+} şi Mg^{2+} ca urmare a creşterii RFG. Excreţia urinară crescută de Mg^{2+} la pacienţii cu sindrom Cushing este consecinţa efectelor osoase ale excesului de glucocorticoizi şi ale expansiunii volumului lichidelor extracelulare.

Somatotropul hipofizar (GH) exercită efecte neprecizate asupra excreţiei de Mg^{2+}, cu toate că efectele anabolice ale hormonului ar trebui să influenţeze şi metabolismul Mg^{2+}, administrarea acută de GH pozitivează net echilibrul Mg^{2+}, dar are efecte variabile asupra excreţiei urinare de Mg^{2+}. La acromegalici nu există modificări semnificative ale excreţiei Mg^{2+}.

Hormonii tiroidieni scad magneziemia şi în general se acceptă că în hipertiroidism există pierderi urinare de Mg^{2+} iar în hipotiroidism hipomagneziurie, deşi nu s-au făcut încă studii sistematice.

Glucagonul perfuzat în doze farmacologice produce natriureză şi magneziurie, datorită mai ales efectelor hemodinamice ale hormonului.

Fiziopatologia reabsorbţiei magneziului

Studiul mecanismelor homeostaziei magneziului este încă incomplet, cu toate acestea se pare că rinichiul deţine un rol important în menţinerea cu variaţii reduse a concentraţiei plasmatice a magneziului, deoarece poate excreta rapid cantităţile excesive de Mg^{2+} ajunse în organism, sau poate să sisteze aproape eliminările renale în depleţii de magneziu. În anumite condiţii patologice însă, ca urmare a unui dezechilibru grav între aportul alimentar şi pierderile renale şi intestinale se poate ajunge la tulburări ale capitalului de Mg^{2+} şi ale concentraţiei sale plasmatice.

Depleția de magneziu și hipomagneziemia

Depleția de magneziu și hipomagneziemia sînt consecința unui bilanț negativ al Mg^{2+}, aportul fiind inferior pierderilor. Din cauza capacității mari a rinichiului de a reține Mg^{2+}, aportul alimentar scăzut de Mg^{2+} este rareori cauza acestui sindrom, deși au fost observate deficite de Mg^{2+} și la om după restricții alimentare prelungite de Mg^{2+} (sub 1 mEq/24 ore). Depleția de Mg^{2+} și hipomagneziemia sînt obișnuit consecința unor afecțiuni caracterizate prin pierderi exagerate și/sau prelungite ale acestui ion din organism, asociate uneori și cu tulburări ale absorbției intestinale.

Pierderile urinare de Mg^{2+} prezente în diverse nefropatii pot produce depleție de magneziu și în condițiile unui aport alimentar normal. În aldosteronismul primar excesul prelungit de mineralocorticoizi stimulează pierderile urinare de Mg^{2+}, determinînd depleții și hipomagneziemie corectabile prin înlăturarea cauzei. Toate diureticele, cu excepția acetazolamidei, stimulează excreția urinară de Mg^{2+} și de aceea administrarea lor prelungită în diverse stări edematoase poate provoca depleții de Mg^{2+} periculoase în special la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, tratați cu digitalice, deoarece hipomagneziemia, similar hipopotasemiei, poate contribui la intoxicația digitalică. Stările hipercalcemice, în special cele datorate hiperparatiroidismului primar, măresc excreția urinară de Mg^{2+} și pot produce depleții cu hipomagneziemie, care dispar după înlăturarea tumorii; uneori însă, mai ales dacă leziunile osoase erau grave, magneziemia scade postoperator și mai mult, probabil ca urmare a remineralizării rapide a sistemului osos. Hipertiroidienii au de asemenea un bilanț negativ al Mg^{2+}, consecutiv pierderilor urinare crescute, iar corectarea funcției tiroidiene este urmată de normalizarea homeostaziei Mg^{2+}. Diabetul necontrolat, cu glucozurie și acidoză, se însoțește de hipermagneziurie, fapt de care trebuie ținut seama în reechilibrarea pacienților cu cetoacidoză. Alcoolicii cronici au frecvent hipomagneziemie și deficit de Mg^{2+} din cauza aportului alimentar scăzut și mai ales a pierderilor urinare crescute de Mg^{2+}, datorate efectului direct al alcoolului asupra reabsorbției ionului, excreției crescute de lactat care complexează în urină Mg^{2+} și hipersecreției de aldosteron. S-a descris și o afecțiune familială caracterizată prin hipomagneziemie și hipokaliemie, datorită incapacității renale de a reține acești ioni.

Pierderile digestive asociate și cu tulburări ale absorbției intestinale sînt cauze frecvente de depleție de Mg^{2+}, fiind prezente la pacienții cu sindroame de malabsorbție de diverse cauze, la cei cu diarei severe, colite ulceroase, fistule biliare sau intestinale, pancreatite acute, precum și după aspirații gastrice și abuzul de purgative.

Manifestările clinice ale depleției de Mg^{2+}, obișnuit intricate și chiar mascate de cele ale afecțiunii cauzale, constau în special în tulburări neuromusculare și comportamentale. Cercetările experimentale au evidențiat că depleția de Mg^{2+} provoacă la șobolani afectări renale, caracterizate prin reducerea RFG, proteinurie, aminoacidurie, fosfaturie, kaliurie, uneori calciurie, alteori diminuarea capacității de concentrare, iar după o săptămînă de depleție magnezică apariția unei microlitiaze în segmentul subțire al ansei Henle, apoi a unor calculi în interiorul tubilor, care obstruează lumenul și apoi duc la distrugerea nefronului. Nu se cunoaște mecanismul calcificării renale în deficitul experimental de Mg^{2+}, dar probabil că intervin mai mulți factori, printre care: hipomagneziuria, alcalinitatea urinară, hipercalcemia, fosfaturia, hipocitraturia etc.

Hipermagneziemia

Hipermagneziemia este prezentă la mulţi pacienţi cu insuficienţă renală cronică, pe un lot de uremici creşterea concentraţiei magneziului total a fost găsită la jumătate din ei şi cea a Mg^{2+} la o treime (87), modificări explicate în mare parte prin legarea Mg^{2+} de anionii reţinuţi în sînge în asemenea condiţii.

Manifestările clinice ale hipermagneziemiei constau în întîrzierea transmiterii neuromusculare, deprimarea sistemului nervos central cu somnolenţă şi comă, hipotensiune, tulburări de conducere cardiacă etc. Asemenea manifestări grave de intoxicaţie magnezică, rare în clinică, pot fi întîlnite la pacienţii cu insuficienţă renală severă, ca urmare a administrării de antiacide sau laxative conţinînd magneziu.

Reabsorbţia sulfaţilor

Sulful anorganic se eliberează în organism în cursul metabolismului aminoacizilor ce conţin sulf (metionină, cistină, cisteină) de provenienţă exogenă (alimentară) sau endogenă. Sulfaţii se găsesc încorporaţi în acidul condroitinsulfuric din substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv, cartilajelor şi a oaselor, iar sulful intră în constituţia unor substanţe de mare importanţă biologică (tiamina, insulina, hormonii anterohipofizici, melanina, glutation, acid taurocalic). Cea mai mare parte a sulfului organic este oxidată în ficat în sulfat anorganic, care, împreună cu cota de sulfat anorganic absorbită din intestin, este descărcat în circulaţia sistemică şi excretat în urină, iar o parte din sulfatul anorganic este utilizată de ficat în procesele de detoxificare (sulfoconjugare).

Sulful este excretat în urină sub cele 3 forme care se găsesc şi în sînge (sulf anorganic, eteri sulfurici şi sulf neutru) în cantităţi de 1,5—3 g/zi (exprimat ca SO_4), cantităţile excretate fiind variabile în funcţie de conţinutul proteic al raţiei alimentare şi de amploarea catabolismului protidic tisular. Sulfatul anorganic (de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, NH_4^+) reprezintă obişnuit între 85—95% din totalul sulfului urinar, restul de 5—15% fiind constituit de eteri sulfurici, constînd din săruri de Na^+ şi K^+ ale compuşilor acidului fenolsulfuric (indoxilsulfat sau indican etc.). Aceşti compuşi, care obişnuit se excretă în cantităţi între 0,1—0,25 g zilnic (exprimaţi ca SO_4), variază cantitativ în funcţie de rata producerii de substanţe fenolice în intestin, crescută în obstrucţia intestinală, ileus paralitic, peritonită generalizată, febră tifoidă etc., sau generată în alte organe ca rezultat al descompunerii proteinelor tisulare sau al exsudatelor purulente, sub acţiunea bacteriilor (gangrenă, empiem, supuraţii pulmonare, tuberculoză excavată cu infecţie secundară etc.). Sulful netru, care reprezintă aproximativ 5% din totalul sulfului urinar, constituit de: cistină, urocrom, taurină şi derivaţii ei, tiocianat şi tiosulfat, se elimină în cantităţi crescute în cistinurie, melanurie şi unele cazuri de icter obstructiv şi hepatocelular.

În condiţiile unor concentraţii plasmatice scăzute, sulfaţii se reabsorb din urină aproape total, indicînd intervenţia unor mecanisme active, similare celor ale fosfaţilor şi limitate de asemenea de un Tm de 0,110 mM/min, avînd deci aproximativ aceeaşi valoare cu cel al acestora. Saturarea mecanismului reabsorbţiei fosfaţilor deprimă Tm sulfaţilor şi invers, dar inhibiţia redusă în ambele situaţii indică mai degrabă o competiţie pentru energie decît pentru un cărăuş comun (65). Tm sulfaţilor este deprimat de asemenea de saturarea mecanismului de reabsorbţie de către glucoză, alanină şi acetoacetat, la fel ca şi Tm fosfaţilor. În schimb, perfuzia unei soluţii hipertone de NaCl (dar şi a unei soluţii de tiocianat sau nitrat de sodiu) inhi-

bă în mod specific numai Tm sulfaţilor, nu şi pe cel al fosfaţilor, ca urmare a faptului că prezenţa în exces a unui anion uşor resorbabil în urina tubulară inhibă reabsorbţia anionului sulfat mai greu transportabil.

Ţiosulfatul este reabsorbit, dar şi secretat de către celulele tubulare, secreţia sa putînd fi blocată în mod specific de carinamidă, substanţă care nu influenţează reabsorbţia nici a tiosulfatului nici a sulfaţilor. Utilizarea carinamidei a demonstrat existenţa unei competiţii între sulfat şi tiosulfat pentru un mecanism comun, de reabsorbţie, capacitatea de transport a tiosulfatului fiind doar de 1/3 din cea a sulfatului. S-a demonstrat că sulfaţii, deşi nu se secretă tubular, inhibă secreţia tiosulfaţillor (65).

Bibliografie selectivă

1. AGUS Z.S., GARDNER L.B., BECK L.H., GOLDBERG M. — *Amer J. Physiol.*, 1973, 224, 43.
2. ANTONIOU L. D., EISNER G. M., SLATKOFF L.M., LILIENFIELD L.S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1969, 74, 410.
3. ARDAILLOU R., FILASTRE J.P., MILHAUD G., ROUSSELET F., DELAUNAY F., RICHET G. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1969, 131, 56.
4. BATTILANA C.A., DOBYAN D.C., LACY F.B., BHATTACHARYA J., JOHNSTON P.A., JAMISON R.L. — *J. clin. Invest.*, 1978, 62, 1 093.
5. BERLINER R.W. — *Harvey Lect.*, 1961, 55, 141.
6. BERLINER R.W., KENNEDY T.J., HILTON J.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 348.
7. BOWMAN R.H., MAACK T. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 1 499.
8. BRENNER B.M. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 2 599.
9. BRENNER B.M., BAYLISS CHRISTINE, DEEN W.M.—*Physiol. Rev.* 1976, 56, 502.
10. BRENNER B.M., HUMES D.N. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 148.
11. BRENNER B.M., TROY J.L., DAUGHARTY T.M. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 1 184.
12. BRENNER B.M., TROY J.L., DAUGHARTY T.M. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 1 776.
13. BRICKMAN A.S., MASSRY S.G., COBURN J.W. — *Amer. J. Physiol.* 1971, 220, 44.
14. BRADEHL J., BICKEL H. — *Clin. Nephrol*, 1973, 1, 149.
15. COBURN J.W., HARTENBOWER D. L., MASSRY S.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 220, 377.
16. DANTZLER W.H., SILBERNAGEL S. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1976, 367, 123.
17. DEQUIEDT PH. — *Lille med.*, 1979, 24, 57.
18. DEQUIEDT PH. *Lille méd.*, 1979, 24, 303.
19. DEUTSCH G. — Noţiuni de fiziologie renală. În: „Nefrologie clinică" (sub red. *Zosin C.*), Edit. medicală, Bucureşti, 1979, 24—62.
20. DEVIT C.E., ROSE G.A. — *Quart. J. Med.*, 1951, 20, 205.
21. DIAMOND H.S., PAOLINO J.S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 1 491.
22. EMMERSON B.T., MIROSCH W., DOUGLAS J.B. — *Aust. N.Z.J. Med.*, 1977, 4, 353.
23. FARQUHAR M.G., PALADE G.E. — *Anat. Rec.*, 1959, 133, 378.
24. FROHNERT P., HÖHMANN B., ZWICKEL R., BAUMANN K. — *Arch. ges. Physiol.*, 1970, *315*, 66, 1 977.
25. GANONG W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange medical Publ., Los Altos, 1977, p. 552—566.
26. GEORMĂNEANU M. — Patologia indusă prenatal, Edit. medicală, Bucureşti, 1978.
27. GIEBISCH G. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 1 001.
28. GOLDBERG M., AGUS S.Z., GOLDFACH S. — Renal Handlung of Phosphate, Calcium and Magnezium. In: „The Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, 1, 344—390.
29. GOTTSCHALCK C.W., LASSITER W.E. — Mechanisms of Urine Formation. In: Medical Physiology" (sub red. Mountcastle V.B.), vol. II, C.V. Mosby & Comp., Saint Louis, 1974, p. 1 065.
30. GRANTHAM J. J. — Renal Transport and Secretion of Potasium In: „The

Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1976, 299—317.

31. GRAY S.P., MORRIS J.E., BROOKS C.J. — *Clin. Soc. Molec. Med.* 1973, 45, 751.

32. GREENE M.L., MARCUS R., AURBACH G.D., KAZANU E.S., SEEGUILLER J.E. — *Amer. J. Med.*, 1972, 53, 361.

33. GÜNTHER R., SILHERNAGEL S., DEETJEN P. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1979.

34. GUTMAN A.B., YU T.F. — *Trans. Ass. Amer. Phycns*, 1961, 74, 353.

34a. GUYTON A.C. — Textbook of medical Physiology Ed. V-a W.B., Saunders Comp. Philadelphia — London — Toronto 1976, 386.

35. HARE D., STALTE H. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1972, 331, 207.

36. HEMS D.A. — Carbohydrate metabolism in relation to Kidney function, in Renal Metabolism in Relation to Renal Function. Hans Huber Publ. Berna, Stuttgardt, Viena 1976, pp. 26—35.

37. HOLMES E.W., KELLEY W.N. — The Renal Pathophysiology of the Gout. In: „Pathophysiology of the Kidney" (sub red. Kurtzman D.A., Martinez-Maldonado M.) Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1976, 696—735.

38. HUGHEY R.P., RANKIN B.B., ELEE J.S., CURTHOUP N.P. — *Arch. Biochem.*, 1978, 186, 211.

39. HYTTEN F.E., CHEYNE J. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1972, 73, 424.

40. JAMISON R.L., LACY F.B., PENELL J.P., SANJANA V.M. — *Kidney Int.*, 1976, 9, 323.

41. KARNOVSKY M.J., HINSWORTH S. M. — The Structural Basis of Glomerular Filtration. In: Advances in Nephrology" (sub red. Hamburger J., Crosnier J., Maxwell M.H.) vol. VII, Year Book Medical Publ., Chicago, 1972.

41a. KENNY A.J., BOOTH A.G. — *Biochem. Soc. Trans.* 1976, 4, 1011.

42. KLINENBERG J.R., KIPPEN L. — *J. Lab. clin. Med.*, 1970, 75, 503.

43. KOKKO J. — Proximal Tubular Reabsorption. In: „Pathophysiology of the Kidney" (sub red. Kurtzman N.A., Martinez-Maldonado M.). Charles Thomas Publ., Springfield, 1977, p. 125—156.

44. KURTZMAN N.A., VEERASAMY K.G. — *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 901.

45. LAMBERT P.P., GREGOIRE F., MALMENDIER C. — *Rev. franç. Etud. clin. biol.*, 1957, 2, 15.

46. LATNER L.L. — Cantarow and Trumper Clinical Biochemistry ed. a VII-a, W.B. Saunders & Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1975, 533—540.

47. LEAF A., COTRAN R.S. — Renal Pathophysiology. Oxford University Press, 1976.

48. LENNAN E.J., PIERING W.F. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1 458.

49. LINGARD J.M., TURNER B., WILLIAMS D.A., YOUNG J.A. — *J. exp. Biol. med. Sci.*, 1974, 52, 687.

50. LOTTA H. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1970, 32, 526.

51. MADDOX D.A., DEEN W.M. şi colab. — *Kidney Int.*, 1974, 5, 271.

52. MALNIC S., KLOSE R.M., GIEBISCH G. — *Amer. J. Physiol.*, 1966, 211, 529.

53. MARX J.S., WOODARD C.J., AURBACH C.D. — *Science*, 1972, 178, 999.

54. MASSRY G.G., COBURN J.W., CHAPMAN L.W., KLEEMAN C.R. — *J. Lab. clin. Med.*, 1968, 71, 212.

54a. MC. PHAUL., SIMONAITIS J. — *Clin. Invest.*, 1968, 47, 701.

55. MONASTERIO G., OLIVER J., MINENERSAN G., PARDELL G., MARRINOZZI W., MacDONELL M. — *Amer. J. Med.*, 1964, 37, 44.

56. MORGAN J.M., HARTLEY M.W., MILLER R.E. — *Arch. intern. Med.*, 1966, 118, 17.

57. MURAYAMA Y., MOREL F., LeGRIMELLEC C. — *Pflügers Arch. ges. Physiol*, 1972, 333, 1.

58. NEY R.L., KELLY G., BARTTER F.C. — *Endocrinology*, 1968, 82, 760.

59. O'BRIEN şi colab., — Laboratory Manual of Pediatric, Microbiochem-Techniques, ed. a IV-a Harper & Brothers, New York, 1968, p. 35.

60. OKEN D.E. — Proteinuria and Aminoaciduria. In: „Pathophysiology of the Kidney" (sub red. Kurtzman N.A. Martinez-Maldonado M.) Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1977, p. 739—774.

61. O'NEIL R.G., HOLMAN S.I. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, 233, p. 544.

62. ORLOVSKI M., MEISTER A. — *Proc. nat. Acad. Sci. (N.Y.)*, 1970, 67, 1 246.

63. PAILLARD F., ARDAILLOU R., MALENDIN G., FILLARTRE J. P., PRICE S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1972, 80, 200.

64. PAPPENHEIMER J.R., RANKIN E.M., BURRERO L. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, 167, 13.

65. PITTS R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids ed. a III-a, Year Book Medical Publ. Chicago, 1974, 12—98.

66. POSTLETHWAITE A.E., GUTMAN R.A., KELLEY W.M. — Metabolism, 1974, 23, 771.

67. PULLMAN T.N., OPARIL S., CARONE R.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1975, 228, 747.

68. REUBI F.G. — Glucose Titration in Renal Glycosuria. In: „The Kidney" (sub red. Lewis A.A., Wolstenholme G.E.) Little, Brown, Boston, 1954, p. 96—106.

68. RICHARDS A.N. — *Proc. roy. Soc.*, 1938, 26, 398.

68a. RIESELBACH R.E., SORENSON L.B., SHELP W.D. — *Ann. Intern. Med.* 1970, 73, 359.

70. ROSEMBERG L.E., DOWNING S., DURANT J.L., SEGAL S. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 365.

71. SHANNON J.A., FISCHER S. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 765.

72. SIGGARD-ANDERSON O. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1962, 41, 1—20.

73. SILBERNAGEL S. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 1 009.

74. SILBERNAGEL S. — Renal Tubular Reabsorption of Amine Acids and Peptides. In: New Aspects on renal function", Excerpta Medica, International Congress, Series nr. 422, *Excerpta Medica, Amsterdam*, 1978.

75. SPERLING O., WEINBERG A., OLIVER L., LIBERMAN V.A., DE VRIES A. — *Ann. intern. Med.*, 1974, 80, 482.

76. STEELE T.H. RIESELBACH R.R. — *Amer. J. med.*, 1967, 43, 876.

77. STEELE T.H., RIESELBACH R.E. — Renal Handlung of Urate and Other Organic Anions. In: „The Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rectar F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1975, p. 446—476.

78. STOLTE H., HARE D., BOYLAN J.W. — *Pflüger Arch. ges. Physiol*, 1972, 331, 196.

79. STONER L.C., BURG M.B., ORLOFF J. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, 227, 453.

80. TAYOR A.N., WASSERMAN R.H. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1967, 119, 576.

81. TEODORESCU EXARCU I. — Metabolismul protidelor. In: Patologie biochimică", Edit. medicală, Bucureşti, 1974, p. 425—500.

82. TUNE B.M., BURG M.B. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 581.

83. VENKATACHALAM M.A., KARNOVSKY M.J., FAHIMI H.D., COTRAN R.S. — *J. exper. Med.*, 1970, 137, 453.

84. VÖLKL H., SILHERNAGEL S. — *Pflügers. Arch. ges. Physiol.*, 1978, 373, R. 30.

85. WALKER A.M., BOTT P.A., OLIVER J., MCDOWELL M.C. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, 134, 580.

86. WALSER M. — *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 1 099.

87. WALSER M. — *Amer. J. Physiol.*, 1961, 201, 796.

88. WALSER M. — Calcium-sodium Interdependance in Renal Transport. In: „Renal Pharmacology" (sub red. Fischer J.W., Cafruny E.J.), Appleton Century Croft, New York, 1971, p. 25—41.

89. WILLIS L.R., SCHNEIDER E.G., LYNCH R.E., KNOX F.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 34.

90. WRIGHT F.S., GIEBISCH G. — *Amer. J. Physiol.*, 1978, 235, *F.* 515.

91. WYNGAARDEN J.B. — *Advanc. metab. Disord.*, 1965, 2, 39.

92. WYNGAARDEN J.B. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1 170.

FUNCȚIILE RENALE ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI VOLUMULUI ȘI OSMOLALITĂȚII LICHIDELOR ORGANISMULUI

Fiziologia echilibrului hidro-salin

Volumul și osmolalitatea lichidelor organismului prezintă variații minime în condiții fiziologice, deși aportul de apă și electroliți se face în proporții foarte variabile, diferite de cele existente în diverse sectoare hidrice. Homeostazia volumului și osmolalității acestor lichide se realizează grație unor mecanisme complexe, care mențin un echilibru dinamic permanent între aportul și eliminările hidro-electrolitice, atît prin reglarea adecvată a aportului de apă și electroliți, cît mai ales prin reglarea eliminărilor hidro-electrolitice pe diverse căi, și în special pe cale renală. Rinichii, sub acțiunea unor mecanisme de reglare extrem de sensibile și eficiente, declanșate de tendințele de modificare a volumului și/sau a osmolalității lichidelor extracelulare și plasmatice, pot adapta eliminările hidro-electrolitice urinare în funcție de necesitățile organismului, eliminînd cantități diferite de urină cu densitate variată.

Anatomia sectoarelor și compartimentelor hidro-electrolitice

Organismul uman conține mari cantități de apă atît în interiorul celulelor — toate reacțiile biochimice avînd loc în mediul apos —, cît și extracelular, fiecare celulă fiind înconjurată de lichidele interstițiale — adevăratul mediu intern —, prin intermediul căruia au loc schimburile bidirecționale dintre sînge și celule, realizîndu-se aportul de materiale plastice și energetice necesare și eliminîndu-se cataboliții rezultați prin activitatea celulară.

Apa totală reprezintă la adultul normal 60% din greutatea corporală la bărbat și 50% la femeie, diferența fiind datorată proporției mai mari la femeie a țesutului adipos, care conține un procent mult mai redus de apă comparativ cu alte țesuturi (fiecare gram de lipide este asociat în organism cu 0,1 grame apă comparativ cu protidele și glicogenul asociate cu 3 grame apă). La nou-născut proporția de apă este de 75% din greutatea corporală, conținutul hidric scăzînd apoi, în special în primii 10 ani, prin diminuarea apei extracelulare. Apa totală a organismului și conținutul hidric al fiecărui țesut se află în două mari sectoare — celular și extracelular —, separate prin membranele complexe celulare, care, deși permit realizarea unor intense schimburi hidro-electrolitice, mențin diferențele constituției biochimice a celor două medii lichidiene pe care le separă (14)(4).

Apa celulară, constituind 40% din greutatea corporală la bărbat, 30% la femeie și 35% la nou-născut, este prezentă atît în citoplasmă și nucleu, cît și în diversele organite intracito-

plasmatice (mitocondrii, aparat Golgi, reticul endoplasmic, ribosomi, lisosomi etc.), diversele compartimente hidrice intracelulare fiind separate prin membrane, care le mențin individualitatea morfologică și compoziția biochimică. Apa celulară este doar parțial mobilizabilă sub acțiunea forțelor osmotice extracelulare, o bună parte fiind legată în structura macromoleculelor celulare.

Apa extracelulară, care reprezintă la adulții de ambele sexe aproximativ 20% din greutatea corporală și la nou-născut 40%, este subîmpărțită în mai multe compartimente cu structură biochimică caracteristică:

a) apa intravasculară — componenta necelulară a sîngelui — reprezintă 4% din greutatea corporală atît la adulți cît și la nou-născuți și este separată de lichidele interstițiale prin membranele capilare;

b) lichidele interstițiale — un ultrafiltrat plasmatic care scaldă toate celulele — reprezintă în medie 16% din greutatea corporală a adultului și 35% din aceea a nou-născutului și se află în proporție de 99% fixată în gelul din spațiile intercelulare, ceea ce nu împiedică însă existența unei circulații foarte intense a substanțelor dizolvate prin procese de difuziune;

c) lichidele transcelulare (lichidul cefalo-rahidian, lichidele intraoculare, articulare, seroase etc.) constituie doar aproximativ 1,5% din greutatea corporală; obișnuit în acest compartiment este înglobată și apa sucurilor digestive, secretate zilnic în cantități de 6-8 litri, dar care se reabsoarbe apoi aproape în totalitate;

d) apa din țesutul conjunctiv dens, oase și cartilaje realizează aproximativ 10% din greutatea corporală, dar are o circulație foarte lentă și redusă, de aceea unii autori nici nu o mai menționează.

Din datele prezentate rezultă că organismul unui adult normal de 70 kg conține aproximativ 42 l apă, din care 28 l în sectorul celular și 14 l în sectorul extracelular (4 l intravascular și 10 l în lichidele interstițiale și extravasculare) (12).

Volumul și osmolalitatea sectoarelor și compartimentelor hidro-electrolitice depind de conținutul lor în substanțe dizolvate, deoarece apa este transportată pasiv prin membranele celulare și intracelulare pe baza unor gradiente presionale (hidrostatice, osmotice, coloidosmotice etc.). Dintre substanțele prezente în soluția apoasă un rol fundamental pentru menținerea volumului și tonicității lichidelor organismului dețin electroliții, a căror concentrație este diferită în diversele sectoare și compartimente. Din fig. 42 și tabelul VII, în care sînt prezentate

TABELUL VII

CONCENTRAȚIA PRINCIPALILOR ELECTROLIȚI ÎN PLASMĂ, LICHIDELE INTERSTIȚIALE ȘI LICHIDELE CELULARE (mEq/l)

Anioni	Plasmă	Lichide interst.	Lichide celulare	Cationi	Plasmă	Lichide interst.	Lichide celulare
Cl^-	103	114	15	Na^+	143	137	10—37
HCO_3^-	26	31	20	K^+	4	4	70—400
Fosfat	2	2	100	Ca^{2+}	5	5	2
Sulfat	1	1	20	Mg^{2+}	2	2	50
Proteine	16	1	65				
Ac. organici	6	7	—				
Total anioni	154	156		Total cationi	154	156	

structurile ionice ale sectoarelor lichidiene celular şi extracelular (vascular şi interstiţial), reies diferenţe semnificative, în special în ceea ce priveşte concentraţiile Na^+ şi K^+, sodiul, principalul cation extracelular, avînd o concentraţie redusă în lichidele celulare, iar potasiul, principalul cation celular, fiind prezent doar în concentraţii mici în lichidele extracelulare. Diferenţele ionice minime dintre plasmă şi lichidele interstiţiale se datorează prezenţei proteinelor practic numai în plasmă, fapt care impune — conform echilibrului Gibbs-Donnan — o uşoară creştere a concentraţiei cationilor plasmatici şi o uşoară scădere a concentraţiei anionilor difuzibili.

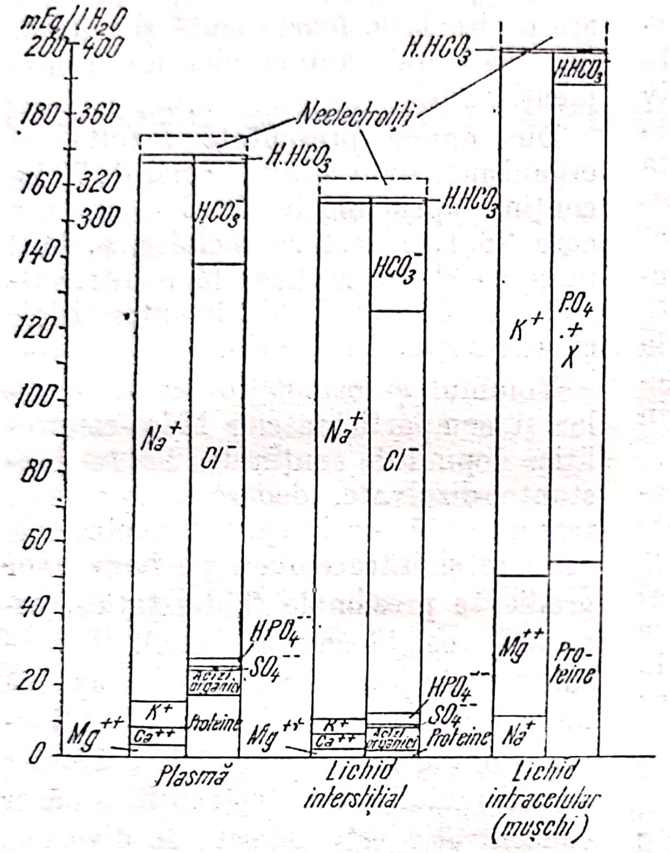


Fig. 42 — Concentraţia în electroliţi a diferitelor sectoare şi compartimente ale organismului. (după Gamble, 1964).

Schimburile hidro-electrolitice dintre sectoare şi compartimente

Între cele două sectoare principale (celular şi extracelular) au loc permanent importante schimburi hidrice şi electrolitice, atît prin procese de difuziune, cît mai ales prin transport activ. Structura şi compoziţia biochimică a celor două sectoare se menţin aproape nemodificate — deşi permanent acţionează o serie de factori care tind să le modifice — graţie permeabilităţii selective a membranelor celulare şi a unor mecanisme active membranare („pompa cuplată de Na^+-K^+"). Membranele celulare sînt permeabile pentru apă şi multe molecule mici (uree, creatinină etc.), în schimb, sînt foarte puţin permeabile pentru macromoleculele proteice şi au o permeabilitate limitată pentru unii ioni anorganici. Aceste proprietăţi explică faptul că ajustările necesitate de modificările osmolalităţii lichidelor extracelulare se realizează obişnuit prin transferuri transmembranare de apă şi nu prin schimburi electrolitice.

Gradienţii de concentraţie ai Na^+ şi K^+ între celule şi lichidele extracelulare se menţin cu rigurozitate — cu toate că Na^+ pătrunde permanent în celule pe baza gradienţilor de concentraţie şi de potenţial electric şi, concomitent, K^+ părăseşte celulele pentru menţinerea potenţialului electric — prin activitatea unor mecanisme active, care funcţionează cu consum de energie, furnizată de metabolismul celular, eliminînd Na^+ din celulă şi reintroducînd K^+ („pompa cuplată de Na^+-K^+"). Transferurile Cl^- şi HCO_3^- se fac pasiv, aceşti anioni însoţind obişnuit Na^+ şi putînd stră-

bate liber membranele celulare, iar apa trece dintr-un sector în celălalt pe baza gradienților osmotici.

Importante schimburi au loc între plasmă și lichidele interstițiale, în decurs de un minut realizîndu-se extravazarea a aproximativ 3/4 din volumul plasmatic total și, concomitent, reintrînd în vase aceeași cantitate de lichide. În cadrul acestor schimburi peretele capilar se comportă ca o membrană semipermeabilă, permițînd trecerea liberă a apei, a substanțelor micromoleculare și a electroliților (dar nu și a proteinelor) pe baza unor gradienți presionali.

Prezența predominantă a unui anumit constituent într-un sector sau compartiment hidric și anume a K^+ în sectorul celular, a Na^+ în sectorul extracelular și a proteinelor în compartimentul vascular, păstrată cu strictețe grație proprietăților membranelor care separă aceste medii lichidiene și a mecanismelor active menționate, permite menținerea cu variații minime a volumului și osmolalității lor, cu condiția circulației permanente a lichidelor interstițiale, dependentă de volumul lichidelor extracelulare și volemie și, bineînțeles, de o hemodinamică adecvată.

Reglarea volumului și osmolalității sectoarelor hidro-electrolitice

Volumul și osmolalitatea sectorului extracelular tind să se modifice permanent și ca urmare să provoace și modificări ale lichidelor celulare, atît ca urmare a metabolismului celular, cît și a aportului în proporții neconcordante de apă și electroliți și a pierderilor hidrice cu un variat conținut electrolitic pe diverse căi. Cu toate acestea atît volumul cît și osmolalitatea lichidelor din sectoarele și compartimentele hidrice ale organismului se mențin aproape constante în condiții fiziologice, grație activității unor mecanisme de reglare extrem de eficiente, mobilizate prompt de îndată ce apar modificări minime ale acestor doi parametri ai lichidelor interstițiale și intravasculare.

Proteinele plasmatice dețin un rol important în menținerea volemiei și în controlul schimburilor lichidiene dintre plasmă și lichidele interstițiale. Dar, în condiții fiziologice variațiile concentrației lor plasmatice sînt minime și, de aceea, rolul fundamental în reglarea permanentă a volumului și tonicității plasmatice și a lichidelor extracelulare, și indirect ale celor celulare, revine Na^+, cel mai abundent cation extracelular, reprezentînd 90 — 95% din totalul substanțelor osmotic active prezente în lichidele extracelulare. Cu toate că există mari cantități de Na^+ în afara lichidelor extracelulare difuzibile (în celule, adsorbite pe structura cristalină a osului și legate de colagen sau țesutul conjunctiv), importantă pentru menținerea în limite normale a volumului și osmolalității lichidelor extracelulare este concentrația plasmatică a Na^+, care prezintă variații individuale între 136-143 mEq/l. Creșterile sau scăderile concentrației Na^+ plasmatic se însoțesc de modificări corespunzătoare ale volemiei și osmolalității plasmatice, care mobilizează rapid și energic mecanismele de reglare ce tind să readucă la normal constantele dereglate. Un rol deosebit de important în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor celulare și extracelulare îl are activitatea „pompei cuplate de Na^+-K^+" care contribuie la menținerea unei concentrații scăzute de Na^+ în celule și prezența unor cantități ridicate de Na^+ la exteriorul celulei, contrabalansînd osmotic efectul anumitor macromolecule foarte puțin difuzibile din citoplasmă și organitele celulare. Din cauza electronegativității lichidelor intracelulare Cl^- și alți anioni difuzibili

sînt în parte eliminaţi din celule. Astfel, în condiţii fiziologice se realizează o stare de echilibru dinamic, lichidele intracelulare avînd aceeaşi osmolalitate cu cele extracelulare —, cu toate diferenţele compoziţiei lor biochimice — şi, ca urmare, nu loc transporturi echilibrate de apă între cele două sectoare.

Importanţa „pompei cuplate de Na^+—K^+" pentru menţinerea volumului lichidelor intracelulare este dovedită de faptul că inhibarea metabolismului celular (prin răcire), cu scădere consecutivă a energogenezei, permite intrarea şi acumularea în celule a Na^+ şi Cl^-, concomitent cu ieşirea K^+. Astfel se ajunge la un cîştig net ionic intracelular care atrage apă din mediile extracelulare, provocînd tumefierea celulelor *(swelling)*.

Variaţiile mici ale concentraţiei Na^+ în lichidele extracelulare (şi în plasmă), însoţite de modificări corespunzătoare ale volumului şi osmolalităţii, sînt corectate prompt prin transferuri adecvate de apă din sau în mediul celular, pe baza gradienţilor osmotici — în cadrul aceluiaşi capital hidric —, pînă la restabilirea echilibrului osmotic între cele două sectoare şi readucerea la normal a volumului lichidelor extracelulare (şi a volemiei). În cazul ingestiei sau al administrării unei cantităţi crescute de Na^+, volumul lichidelor extracelulare se expandează, avînd ca rezultat augmentarea fluxului sanguin renal şi RFG şi eliminarea crescută de Na^+ prin urină, iar în cazul depleţiei de Na^+ cu contracţia volumului extracelular şi a volemiei, RFG scade, filtrează mai puţin Na^+ şi, prin creşterea reabsorbţiei tubulare de Na^+, ionul este conservat în organism. În situaţiile în care prin aceste mecanisme nu se poate realiza normalizarea volemică şi/ sau osmotică a lichidelor extracelulare, devierile de la normal ale acestor parametri vor influenţa receptorii specifici intravasculari (volum- şi osmoreceptori), precum şi anumiţi centri nervoşi hipotalamici, declanşînd mecanismele de reglare. Aceste mecanisme, prin modificarea aportului hidrosalin, dar mai ales prin modificarea eliminărilor hidro-saline pe diverse căi şi în primul rînd pe cale urinară, vor normaliza devierile moderate ale volumului şi/sau osmolalităţii lichidelor extracelulare.

Aportul hidric

Aportul hidric, corelat strîns cu aportul de sare, se realizează prin ingestia unor cantităţi suplimentare de apă, proces controlat prin senzaţia de sete. Dorinţa conştientă de apă este o senzaţie subiectivă, care apare în condiţiile unui deficit hidric sau a creşterii osmolalităţii lichidelor organismului şi de aceea deţine un rol fundamental în reglarea volumului şi tonicităţii acestora. Integrarea şi coordonarea diverşilor stimuli, care semnalizează necesitatea unor cantităţi suplimentare de apă, se face într-o zonă hipotalamică situată ventromedial şi anterior — centrul setei —, în strînsă vecinătate cu centrii care secretă hormonul antidiuretic. Între aceşti nuclei hipotalamici există de altfel strînse legături funcţionale, stimulii care declanşează senzaţia de sete producînd şi descărcări de ADH, iar cei care inhibă setea determinînd sistarea descărcării hormonului. Stimularea electrică a centrului setei sau injectarea locală de ser clorurat hipertonic declanşează o intensă polidipsie, animalul — chiar bine hidratat anterior — ingerînd cantităţi de apă care pot ajunge pînă la 40% din greutate, determinînd intoxicaţie cu apă şi hemoliză intravasculară prin hipoosmolalitate plasmatică. Distrugerea centrului setei este urmată de hipodipsie pînă la adipsie, cu toate că animalul face o deshidratare hipertonă care se accentuează progresiv.

Stimulul major, care declanşează în condiţii fiziologice senzaţia de sete,

este scăderea apei totale din organism cu creşterea concomitentă a osmolalităţii cu 1—2% — setea hiperosmolară. Dar senzaţia de sete poate fi şi consecinţa diminuării izoosmotice a volumului lichidelor extracelulare şi a volumului sanguin efectiv circulant prin pierderi de sînge, plasmă sau lichide izotonice — setea hipovolemică (nonosmolară). Deoarece leziunile hipotalamusului lateral afectează atît setea hiperosmolară cît şi pe cea hipovolemică, se admite că celulele centrului setei ar deţine rol atît de osmoreceptori cît şi de volumreceptori. Dar şi stimularea baroreceptorilor sinocarotidieni şi intratoracici produce atît senzaţia de sete cît şi descărcarea de ADH, dovedind participarea unui mecanism reflex în producerea setei hipovolemice. De asemenea s-a dovedit că în producerea setei hipovolemice intervine şi sistemul renină-angiotensină, injectarea de angiotensină în hipotalamusul anterior provocînd sete, iar hipovolemiile izoosmotice nu se mai însoţesc de sete la animale nefrectomizate. Se pare că angiotensina acţionează direct asupra celulelor centrului hipotalamic facilitînd intrarea Na^+ în celule, iar activitatea acestor neuroni ar fi condiţionată de concentraţia intracelulară a Na^+.

Eliminările hidro-saline

Eliminările hidro-saline se realizează pe mai multe căi (pulmonară, cutanată, digestivă şi mai ales renală) şi sînt controlate de mecanisme diferite. Astfel pierderile, exclusiv hidrice, prin saturarea cu vapori de apă a aerului expirat şi evaporarea transcutanată, nu depind de starea de hidratare a organismului şi nici nu sînt controlate de mecanismele de reglare a echilibrului de hidro-salin, ci de gradientul de temperatură dintre aer şi suprafaţa de evaporare, saturaţia în vapori de apă a aerului, necesităţile termolitice etc. Pierderile hidro-saline prin transpiraţie sînt condiţionate în primul rînd de necesităţile termolitice, iar eliminările digestive sînt minime în condiţii fiziologice, fiind controlate de mecanismele care reglează absorbţia intestinală. Singura cale reglabilă, prin care se pot elimina cantităţi variabile de apă şi sare în funcţie de starea echilibrelor hidro-salin şi acido-bazic, este calea renală. Într-adevăr rinichiul poate elimina urină cu concentraţii variate între 30 şi 1 400 mOsm/l, deci concentraţii de la valori inferioare celor ale ultrafiltratului plasmatic, pînă la valori de 5 ori superioare acestuia. Dar, deoarece capacitatea de concentrare urinară nu poate depăşi 1 400 mOsm/l (greutate specifică 1 035), pentru a se putea elimina în totalitate produşii de catabolism ai unui organism în echilibru metabolic este necesar ca diureza să fie de minimum 500 ml pe 24 ore, această cantitate reprezentînd diureza obligatorie. Cantităţile suplimentare eliminate de rinichi constituie diureza facultativă şi depind de starea de hidratare a organismului, în general fiind de aproximativ 1 000 ml/24 ore, dar în condiţiile unui aport hidric crescut putînd ajunge pînă la 3 000 ml/24 ore.

Capacitatea rinichilor de a modifica în limite foarte largi osmolalitatea urinară a constituit o condiţie fundamentală în cursul evoluţiei filogenetice, care a permis vertebratelor ancestrale să treacă din apa mării în ape dulci şi apoi din mediul acuatic în cel terestru (11). Prin capacitatea de a elimina o urină mai concentrată sau mai diluată rinichiul contribuie la menţinerea constantă a volumului şi osmolalităţii lichidelor celulare şi extracelulare, în condiţiile în care aportul de apă şi electroliţi, în proporţii foarte variate, precum şi eliminările pe căi extrarenale tind să modifice permanent homeostazia hidro-electrolitică. De exemplu, în prezenţa unui exces de apă şi a tendinţei de scădere

a presiunii osmotice sanguine, rinichiul mărește diureza, urina avînd osmolalitate inferioară celei plasmatice (hipotonă), eliminînd astfel excesul de apă și economisind electroliții, iar în condițiile unor pierderi hidrice și a tendinței de creștere a osmolalității plasmatice, rinichiul diminuă diureza, eliminînd o urină cu osmolalitate superioară celei plasmatice (hipertonă), astfel economisind apă și eliminînd electroliți. În ambele situații, prin modificări cantitative și calitative urinare adecvate, rinichiul va contribui substanțial la menținerea homeostaziei hidro-electrolitice a organismului (13).

Mecanismele intime care stau la baza capacității renale de diluție și concentrare a urinii sînt încă incomplet elucidate, fiind extrem de complexe și intricate. Adaptarea selectivă a eliminărilor urinare hidro-electrolitice în funcție de necesitățile organismului se face la nivelul ansei Henle, dar mai ales în tubii distali și colectori, fiind rezultatul acțiunii complexe a unor factori fizici, a activității celulelor tubulare, precum și a unor hormoni care influențează eliminările hidrice și electrolitice urinare. Deși eliminările urinare hidrice sînt corelate în mare măsură cu cele electrolitice (în special cu cele de Na^+ și K^+), există și mecanisme care controlează selectiv eliminările renale de apă sau de electroliți, prin interacțiunea cărora se adaptează permanent cantitatea și conținutul electrolitic urinar față de necesitățile de moment ale organismului.

Capacitatea renală de diluție și concentrare urinară

Capacitatea renală de diluție și concentrare urinară depinde atît de anumite caracteristici structurale ale nefronilor cît și de osmolalitatea diverselor zone renale. După cum s-a menționat la capitolul „Anatomia funcțională a nefronului", nefronii situați în corticala renală au ansă Henle scurtă sau chiar absentă, pe cînd cei juxtamedulari au ansă lungă, pătrunzînd în profunzimea medularei renale pînă aproape de vîrful papilelor. În rinichii umani se găsesc toate formele intermediare între aceste două extreme, dar nefronii corticali predomină față de cei juxtamedulari (raport 7/1). Capacitatea renală de a concentra urina a fost corelată cu prezența ansei Henle, păsările și mamiferele — singurele specii care posedă ansă Henle — elimină urini concentrate, iar puterea de concentrare a urinii este direct proporțională cu lungimea ansei (fig. 43). S-a demonstrat de asemenea că porțiunea corticală a rinichiului, foarte bogat vascularizată, este izoosmotică cu plasma, în timp ce zona medulară, sărac vascularizată, are o osmolalitate care crește progresiv ajungînd chiar hipertonă în segmentele cele mai interne (15). Alături de uree, care realizează 50% din osmolalitatea medularei renale, s-a dovedit că Na^+, Cl^- și alți ioni (Ca^{2+}, NH_4^+ etc.) prezenți în lichidele interstițiale se distribuie de asemenea după un gradient de concentrație cortico-medular (8). Creșterea Na^+ și Cl^- în regiunea medulară renală unde sînt reabsorbite mari cantități de Na^+ și Cl^- din tubii proximali și distali, se datorează debitului sanguin foarte redus prin vasele drepte (1—2% din debitul arterei renale) comparativ cu irigația corticalei (90% prin capilarele peritubulare), vitezei reduse a circulației care ar împiedica îndepărtarea Na^+ și a Cl^- din lichidele interstițiale și, mai ales, mecanismului de contracurent care funcționează la nivelul ansei Henle și al vaselor drepte (7).

Inițial s-a considerat că diluția sau concentrarea urinii ar fi rezultatul acțiunii hormonului antidiuretic (ADH), care ar stimula reabsorbția activă a apei, acționînd la nivelul ansei Henle (16). Determinarea caracteristicilor

urinii recoltată prin micropuncţii din diverse segmente tubulare, în opoziţie cu ipoteza menţionată anterior conform căreia urina ajunsă în tubii distali ar trebui să fie hipertonă, a arătat că la acest nivel urina este soluţie salină izotonică, printr-un mecanism activ care implică pompa de sodiu şi care permite echilibrarea osmotică cu apă, sînt necesare aproximativ 10^{20} combinaţii şi disocieri succesive ale Na^{+} cu transportorul, în timp ce

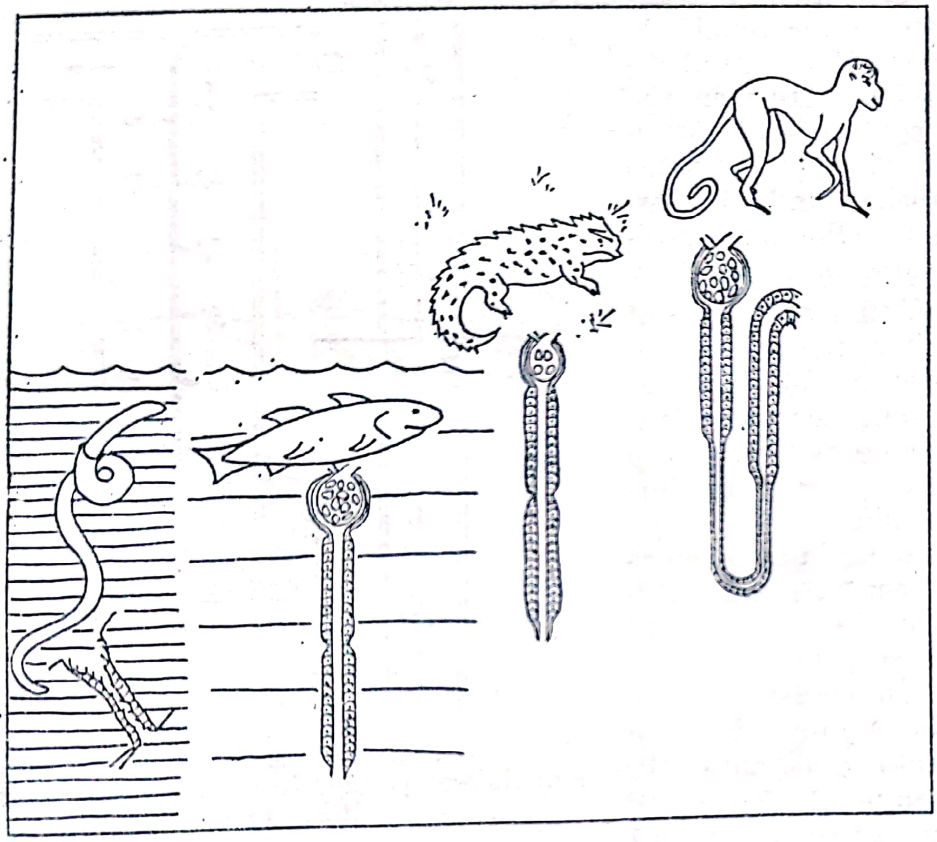


Fig. 43 — Schema dezvoltării filogenetice a ansei Henle (după Pitts, R.F., 1974).

hipo- sau izotonă. Aceste date au transferat capacitatea de concentrare a urinii la nivelul tubilor distali şi colectori, ansei Henle atribuindu-i-se în procesul de concentrare a urinii doar rolul de a asigura uniformitatea osmotică a lichidului tubular şi a sîngelui înainte de elaborarea urinii definitive, care are loc în segmentele terminale ale nefronului (16).

Mecanismul de concentrare a urinii prin reabsorbţia activă a apei s-a considerat că ar fi un proces metabolic intens consumator de energie, în timp ce reabsorbţia activă a ionilor şi echilibrarea osmotică cu apa ar fi procese mai puţin costisitoare energetic. Această ipoteză se bazează pe constatarea că pentru reabsorbţia unui ml de reabsorbţia apei printr-un mecanism activ de pompă, care ar impune apoi difuziunea pasivă a Na^{+}, ar necesita de 300 de ori mai multe combinaţii şi disocieri ale apei cu transportorul comparativ cu primul mecanism (16). Potrivit acestei ipoteze necesităţile energetice pentru concentrarea urinii prin mecanismul de transport activ al apei ar depăşi cu mult rezervele energetice disponibile ale rinichiului, ipoteză imposibil de admis, cu atît mai mult cu cît în mod obişnuit diferitele procese în organism se desfăşoară cu un consum energetic minim.

Concepţiile actuale privind mecanismul diluţiei şi concentrării urinii se bazează pe ipoteza sistemului de schimb contracurent, deşi în ultimul

timp au fost propuse şi alte ipoteze mai complicate, matematizate, ca de exemplu ipoteza care preconizează un model activ ce ar acţiona proximal şi unul pasiv cu sediul la niveluri mai distale (Stephenson, 1973), sau ipoteza mecanismelor pasive (Kokko şi Rector, 1972), ipoteze care nu pot explica decît parţial capacitatea renală de diluţie şi concentrare. Mecanismul diluţiei şi concentrării urinare prin sistemul de schimb contracurent furnizează o explicaţie plauzibilă pentru mişcarea pasivă a apei, secundară transferului electroliţilor, eliminînd posibilitatea transportului activ al apei.

Sistemul de schimb contracurent este utilizat de mult în tehnică pentru economisirea energiei. Astfel aerul rece care intră în furnale este încălzit, fiind trecut prin conducte paralele cu cele prin care iese aerul cald din furnal. Datorită apropierii celor două conducte are loc un schimb de energie termică prin contracurent, căldura aerului ce iese din furnal fiind recuperată parţial şi încălzind aerul ce intră în furnal. În modelul termic ilustrat în fig. 44 A în tub intră un lichid cu o rată constantă (10 ml/minut) la o temperatură de 30° şi, fiind supus unei surse de căldură (100 cal/minut), părăseşte tubul avînd o temperatură de 40°. Dacă tubul se îndoaie (fig. 44 B) se creiază condiţii pentru un schimb multiplicator contracurent, fiind împiedicate pierderile de căldură şi devenind posibile schimburile termice între cele două ramuri ale tubului, deşi temperatura de emergenţă este aceeaşi, temperatura de-a lungul sistemului de contracurent va fi mai mare decît în primul caz, deoarece o parte din căldură va fi transferată din porţiunea emergentă a tubului în cea de intrare.

Acelaşi mecanism intervine şi în cazul a două fluide cu concentraţii diferite care circulă prin conducte alăturate în sens invers, prin schimbul concomitent realizîndu-se o concentrare mai mare la punctul de joncţiune între tubul descendent şi cel ascendent. Creşterea concentraţiei prin acest mecanism demonstrează că în anumite condiţii un efect elementar

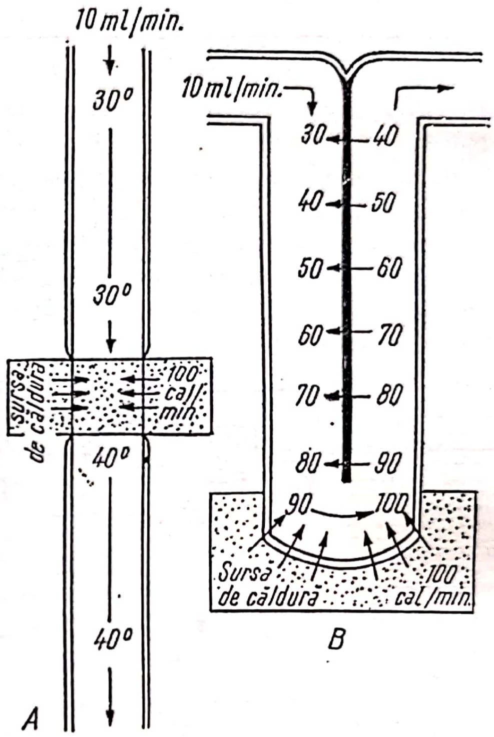


Fig. 44 — Principiul schimbului contracurent ilustrat pe modele termice (după Pitts, R.F., 1974).

care se desfăşoară transversal suferă o sumaţie în sens longitudinal, în aşa fel încît la extremitatea închisă a sistemului se obţine în final un efect mult mai mare decît cel elementar.

Bazîndu-se pe constatarea că numai păsările şi mamiferele posedă ansa Henle cu cele două ramuri paralele foarte apropiate una de cealaltă, realizînd aspectul unei agrafe de păr şi pe faptul că sensul scurgerii lichidului este invers în cele două ramuri ale ansei, Wirtz, Hargitay şi Kuhn (1951) (9) au emis ipoteza că în medulara renală se realizează concentraţia urinii prin intervenţia unui mecanism multiplicator contracurent. Concentrarea urinii prin mecanismul multipli-

cator contracurent presupune că cele două ramuri ale ansei Henle nu sînt în apoziţie, ci sînt separate de un mic volum de lichid interstiţial şi că ramura descendentă a ansei este permeabilă pentru apă, dar nu şi pentru Na^+, renţa de concentraţie, printr-un transport activ de Na^+. Pomparea activă a Na^+ din lumenul ramurii ascendente a ansei Henle în lichidul interstiţial al medularei renale realizează un gradient longitudinal mai mare de 900

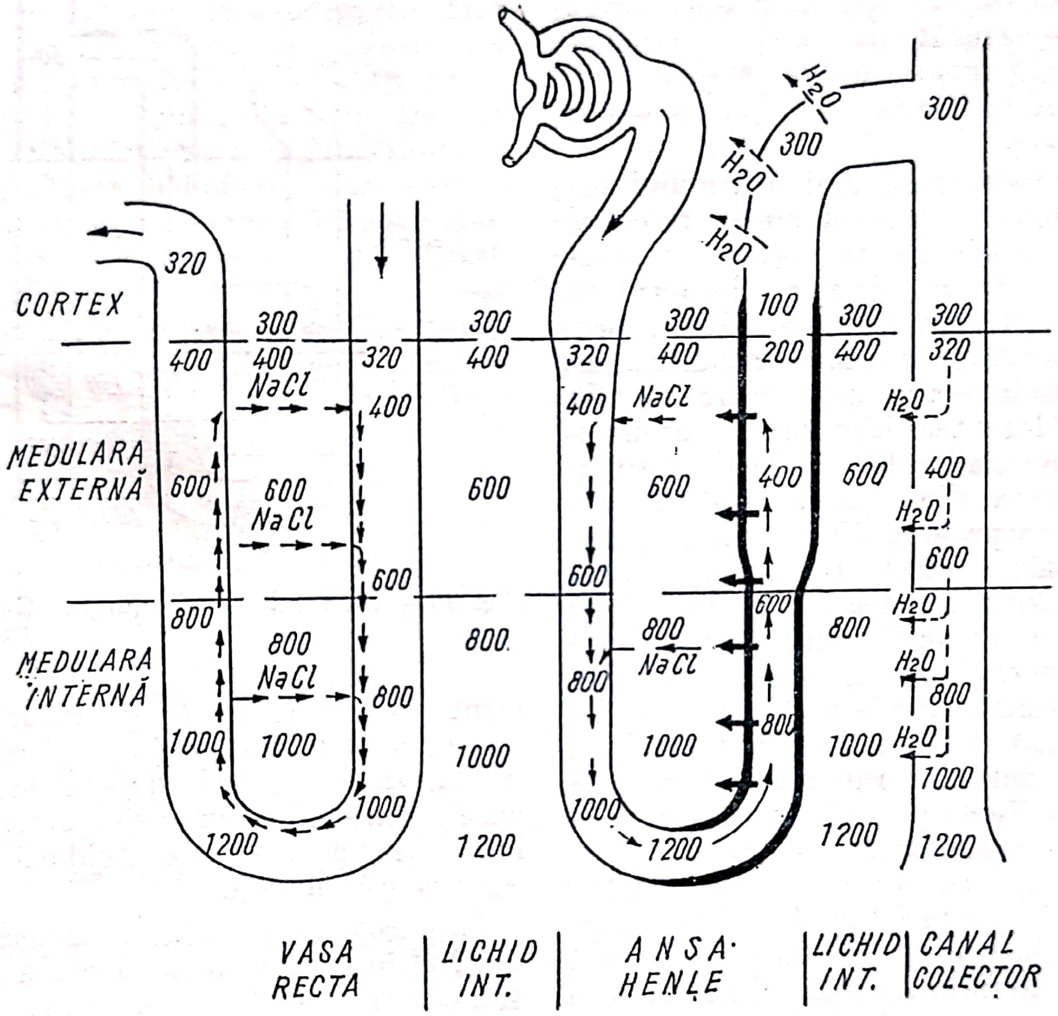


Fig. 45 — Concentrarea urinii prin mecanismul multiplicator contracurent (valorile numerice sînt date în mOsm/l), (după Guyton, A.G., 1976).

în timp ce ramura ascendentă este impermeabilă pentru apă şi permeabilă pentru Na^+. Ca urmare, se creează o diferenţă de concentraţie între lichidele din cele două ramuri paralele ale ansei, diferenţă care se amplifică paralel cu lungimea ramurilor, ceea ce face ca în lichidul tubular, care circulă dinspre corticală spre medulară şi apoi în contracurent din medulară spre corticală, să crească dife- mOsm/l între porţiunea iniţială a ramurii ascendente (300 mOsm/l) şi bucla ansei Henle (1 200 mOsm/l) (fig. 45).

Membrana tubului proximal este foarte permeabilă pentru apă şi ca urmare orice substanţă care se reabsoarbe atrage după sine prin osmoză şi o cantitate proporţională de apă. De aceea osmolalitatea lichidului tubular rămîne egală cu aceea a filtra-

tului glomerular (300 mOsm/l) pe toată întinderea tubului proximal și lichidul care intră în ramura descendentă a ansei Henle este izoton (izoosmotic cu plasma). Din cei aproximativ 180 l de ultrafiltrat glomerular, 120 l sînt reabsorbiți izoosmotic în tubii proximali, unde filtratul nu este nici concentrat dar nici diluat, ca urmare în ramura descendentă a ansei ajungînd aproximativ 40 l lichid izoosmotic (2).

În acest segment al nefronului osmolalitatea lichidului crește rapid și progresiv din cauza acțiunii convergente a difuziunii apei din ansă în spațiul interstițial, unde există o presiune osmotică mai mare și a difuziunii în sens invers a ureei, care se află în lichidul interstițial într-o concentrație superioară celei din lichidul tubular. Ureea din lichidele interstițiale medulare provine din lichidele ajunse în canalele colectoare, a căror membrană în porțiunea lor distală fiind foarte permeabilă pentru acest catabolit, permite difuziunea sa în lichidele interstițiale, de unde o parte reintră, după cum s-a menționat înainte, în lichidul din ramura descendentă a ansei Henle și o altă parte intră în ramura ascendentă a ansei și ajunge din nou, prin tubul contort distal, în tubii colectori (fig. 46). Ureea parcurge obișnuit de mai multe ori acest circuit înainte de a fi eliminată prin urină, constituind de fapt un alt circuit multiplicator contracurent și avînd două roluri: cel mai important în procesul de concentrare a urinii, concomitent cu creșterea progresivă a concentrației sale în urină și cu economisirea apei și un rol secundar de creștere mai intensă a concentrației Na^+ și Cl^- în medulara internă decît s-ar realiza doar prin acțiunea sistemului multiplicator contracurent de la nivelul ansei Henle. Consecința acestor modificări este constituirea unui important gradient de concentrație de-a lungul ansei Henle, care explică difuziunea apei în spațiul interstițial, avînd ca rezultat concentrarea și mai mare a lichidului și a Na^+ în lichidul din ramura descendentă a ansei Henle. În sfîrșit, la concentrarea lichidului din acest seg-

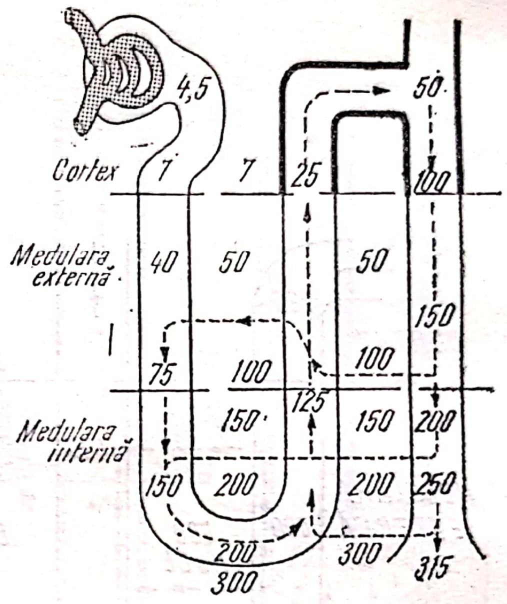


Fig. 46 — Circuitul ureei (după Guyton, 1976).

ment mai contribuie și difuziunea pasivă a Na^+ din spațiul interstițial în lumenul ramurii descendente a ansei, consecutiv expulziei active în interstițiu a Na^+ din lichidele din ramura ascendentă.

Creșterea progresivă a concentrației Na^+ în ramura descendentă a ansei Henle, realizată pasiv conform gradientului și amplificată prin ieșirea apei în interstițiu, face ca lichidul din acest segment al nefronului să devină din ce în ce mai hiperton, pe măsură ce se apropie de buclă, unde atinge o presiune osmotică de 1 200 mOsm/l.

În ramura ascendentă a ansei Henle, printr-un mecanism activ („pompa cuplată de Na^+-K^+"), are loc un nou transfer de Na^+ din lumen în interstițiu și, datorită faptului că acest segment este impermeabil pentru apă, osmolalitatea urinii scade progresiv pe măsura înaintării spre cortex. La

orice nivel al ramurii ascendente există o diferență osmotică de aproximativ 200 mOsm/l față de același nivel al ramurii descendente, urina devenind hipotonă înainte de a ajunge în tubul contort distal.

Pînă la nivelul nefronului distal procesele sînt identice, indiferent dacă urina definitivă va fi concentrată sau diluată. Ajustarea cantității și osmolalității urinii, în funcție de starea de hidratare a organismului și de tonicitatea lichidelor extracelulare și a plasmei, se efectuează în segmentul distal al nefronului (tubii distali și colectori) sub acțiunea în special a doi hormoni, care controlează eliminările de apă — hormonul antidiuretic — și, respectiv, pe cele de Na^+ și K^+ — aldosteronul —, și a unui factor nehormonal (al treilea factor).

Hormonul antidiuretic

Hormonul antidiuretic (ADH), sintetizat în hipotalamus, în special de neuronii nucleilor supraoptici și într-o măsură mai redusă de cei ai nucleilor paraventriculari, ajunge de-a lungul axonilor tractului hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză, unde este stocat și de unde va fi descărcat în funcție de necesități. În condițiile osmolalității plasmatice normale (aproximativ 292 mOsm/l), ADH se descarcă sub acțiunea stimulilor osmotici și nonosmotici fiziologici, în cantități moderate, care asigură un nivel plasmatic constant de aproximativ 2 pg/ml. Creșterile presiunii osmotice efective a plasmei mai mari de 1—2 mOsm/kg activează descărcările de ADH, iar scăderile osmolalității plasmatice de aceeași amploare exercită efecte inverse asupra descărcărilor de ADH. Modificările osmolalității plasmatice, care constituie excitantul fiziologic cel mai important al descărcărilor de hormon antidiuretic, sînt percepute în special de osmoreceptorii hipotalamici situați în aceiași nuclei care secretă ADH, dar diferiți de neuronii secretori, precum și de către osmoreceptorii sino-carotidieni. Recent s-a atras atenția asupra osmoreceptorilor din sistemul port care, sub influența modificărilor osmolalității plasmatice instalate consecutiv rezorbției intestinale de apă cu un conținut electrolitic variat, stimulează descărcările de ADH înainte de a fi apărut modificări ale osmolalității sistemice (2). Variațiile volumului lichidelor extracelulare și ale plasmei influențează de asemenea rata descărcărilor de ADH, prin excitarea receptorilor de distensie din zonele vasculare cu presiuni scăzute (vene mari, atrii, vase pulmonare etc.) de către modificări volumetrice care nu influențează presiunea arterială sistemică (trecerea în poziție ortostatică) și mai ales a receptorilor din zonele vasculare cu presiuni ridicate (sinusul carotidian, aortă etc.) de către variațiile mari ale volemiei, care provoacă descărcări de ADH ce pot depăși de 50—100 ori nivelul normal, chiar dacă plasma este hipotonă. În condiții fiziologice descărcările de ADH sînt rezultatul acțiunii concomitente și coordonate a osmoreceptorilor și a receptorilor de distensie din diversele sectoare vasculare.

În doze fiziologice ADH exercită doar efecte renale și numai în doze farmacologice, probabil greu de atins în organism, hormonul are și efecte vasoconstrictoare datorită cărora mai este denumit și vasopresină. Descărcat în circulație, ADH se fixează pe membrana plasmatică a celulelor tubilor distali și colectori (la maimuțe și om acționează numai la nivelul tubilor colectori) și stimulează activitatea adenilatciclazei, activînd generarea de 3′, 5′ AMP ciclic, care mediază creșterea permeabilității epiteliului nefronului distal pentru apă (în porțiunea canalelor colectoare situate în medulara renală și pentru uree). Nu s-a precizat încă mecanis-

mul prin care AMP ciclic, generat la nivelul polului bazal (peritubular) al celulelor nefronului distal, măreşte permeabilitatea pentru apă (şi uree) la nivelul polului apical (luminal) al acestor celule. Sub influenţa ADH se reabsoarbe apă în exces faţă de Na^+ şi ca urmare volumul lichidului tubular scade progresiv, concomitent cu creşterea osmolalităţii sale, ADH fiind răspunzător în condiţii obişnuite pentru reabsorbţia a 10—20% din apa filtrată glomerular, iar cînd se descarcă în cantităţi crescute pentru o cotă şi mai mare.

Concentraţia urinară, în condiţiile unei hidratări normale a organismului şi a unor descărcări fiziologice de ADH, variază la om între 500 şi 1 000 mOsm/l, iar capacitatea maximă de concentrare a urinii poate ajunge la om pînă la 1 400 mOsm/l, fiind mult inferioară celei a animalelor (2 500 mOsm/l la cîine, 3 200 mOsm/l la şobolani, pînă la 5 000 mOsm/l la rozătoarele care trăiesc în deşert).

În lipsa ADH, epiteliul tubilor distali şi colectori fiind aproape impermeabil pentru apă, lichidul hipoton după străbaterea ansei Henle nu va mai suferi modificări semnificative în segmentele distale ale nefronului. În asemenea condiţii, realizate în clinică de către diabetul insipid, se vor elimina mari cantităţi de urină (pînă la 20 l pe zi), cu osmolalitate redusă (50—70 mOsm/l), deci cu un mare procent de apă liberă (apă în exces faţă de cantitatea necesară pentru a face urina izoosmotică cu plasma).

Aldosteronul

Aldosteronul, principalul hormon mineralocorticoid sintetizat de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalei, controlează eliminările urinare de Na^+ şi K^+. S-a menţionat anterior că în condiţiile unor variaţii mai importante ale capitalului de Na^+ al organismului, datorită modificărilor volumului lichidelor extracelulare şi volemiei, se produc şi modificări corespunzătoare ale eliminărilor urinare de Na^+ mediate de variaţiile RFG.

Astfel, în cazul unui exces de Na^+, ca urmare a expandării lichidelor extracelulare şi a volemiei, creşte fluxul sanguin renal şi consecutiv RFG, avînd ca rezultat augmentarea debitului tubular de Na^+ şi eliminarea unor cantităţi crescute de Na^+ prin urină; invers în condiţiile depleţiei de Na^+, consecutiv contracţiei lichidelor extracelulare şi a volemiei, irigaţia renală va diminua, avînd ca rezultat scăderea debitului tubular sodic şi diminuarea pînă la sistare a eliminărilor urinare de Na^+.

În condiţii obişnuite RFG se menţine însă aproape nemodificată, sugerînd că modificările excreţiei urinare de Na^+ sînt rezultatul acţiunii aldosteronului, a cărui rată de secreţie se adaptează permanent în funcţie de variaţiile volumului lichidelor extracelulare şi mai ales de cele ale volumului intravascular efectiv. Astfel, pierderile de apă, care provoacă contracţia sectoarelor hidrice, stimulează secreţia de aldosteron şi diminuă eliminările urinare de Na^+, iar după administrarea unei perfuzii saline hipertonice, care expandează volumul lichidelor extracelulare pe seama diminuării suplimentare a lichidelor celulare, scade secreţia de aldosteron şi este stimulată excreţia urinară de Na^+. La pacienţii cu hipoproteinemie şi hipovolemie consecutivă, la care secreţia de aldosteron este crescută şi consecutiv excreţia urinară de Na^+ diminuată, majoritatea Na^+ administrat este reţinut împreună cu o cantitate corespunzătoare de apă, constituind edeme (a se vedea „Fiziopatologia echilibrului hidro-salin"), iar administrarea în perfuzie de albumină hipertonică readuce lichidele interstiţiale în vase şi este urmată de dimi-

nuarea secreţiei de aldosteron şi de creşterea eliminărilor urinare de Na^+. Acelaşi efect se obţine şi la pacienţii cu depleţii de Na^+, la care volumul lichidelor extracelulare este diminuat, iar cel al lichidelor celulare este practic nemodificat, ca urmare a administrării unei perfuzii saline hipertonice, care corectează volumul lichidelor extracelulare pe socoteala celor intracelulare, în cadrul aceluiaşi capital hidric. În sfîrşit, s-a mai demonstrat că trecerea din ortostatism în clinostatism se însoţeşte de scăderea secreţiei de aldosteron şi creşterea consecutivă a excreţiei de Na^+ prin urină. Aceste constatări dovedesc că secreţia de aldosteron este controlată în special de către variaţiile volumului intravascular efectiv şi, prin modificări adecvate ale eliminărilor urinare de Na^+, la rîndul său, aldosteronul este unul dintre factorii principali care controlează homeostazia volemică. Se admite chiar existenţa unui mecanism de *feedback* care controlează secreţia de aldosteron prin intermediul sistemului renină-angiotensină, scăderea volumului lichidelor extracelulare şi a volemiei determinînd creşterea descărcărilor în nervii renali şi scăderea presiunii arteriale renale, modificări care stimulează descărcările de renină din celulele aparatului juxtaglomerular şi, consecutiv generării de angiotensină II, activează secreţia de aldosteron avînd ca rezultat creşterea reabsorbţiei de Na^+ şi apă şi normalizarea volumului lichidelor extracelulare şi dispariţia stimulului care a iniţiat procesul.

Secreţia de aldosteron este influenţată însă şi direct de scăderea concentraţiei Na^+ şi mai ales de creşterea concentraţiei K^+ în sîngele care irigă corticosuprarenalele. În condiţii fiziologice modificările concentraţiei plasmatice a Na^+ şi K^+ nu par a deţine un rol fiziologic important, deoarece în experienţe pe cîine s-a arătat că efect aldosteronosecretant au doar scăderile concentraţiei Na^+ mai mari de 20 mEq/l şi creşterile concentraţiei K^+ de peste 1 mEq/l faţă de valorile normale, modificări practic neîntîlnite în condiţii normale. Aceeaşi concluzie reiese şi din constatările clinice care au arătat că la bolnavii cu deshidratări hipertone şi scăderi ale excreţiei sodate urinare ca urmare a contracţiei sectoarelor hidrice, infuzia de soluţie salină hipertonică produce hipernatremie şi măreşte excreţia de Na^+; în schimb, în depleţiile sodate însoţite de contracţia volumului lichidelor extracelulare, hiponatremie şi absenţa aproape a Na^+ din urină, administrarea de apă, împreună cu ADH (ca să inhibe excreţia apei administrate), produce diluţia lichidelor organismului şi hiponatremie, cu diureză sodică.

Secreţia de aldosteron mai este stimulată şi în stări de stres (traume mecanice sau chirurgicale, hemoragii, frică, anxietate etc.), concomitent cu secreţia de glucocorticoizi, sub acţiunea ACTH descărcat în cantităţi crescute. Dar hemoragia şi alte stresuri puternice măresc secreţia de aldosteron şi în absenţa adenohipofizei, probabil ca urmare a intensificării activităţii nervilor renali, instalată încă înainte de a se fi produs diminuări ale presiunii arteriale sistemice.

Aldosteronul controlează eliminările de Na^+ şi K^+ la nivelul glandelor digestive, a glandelor sudoripare şi mai ales a rinichiului, unde acţionînd la nivelul tubilor distali şi colectori stimulează schimburile ionice, mărind reabsorbţia Na^+, concomitent cu creşterea eliminărilor urinare de K^+ şi H^+, dar şi de Mg^{2+}, Ca^{2+}, NH^+ etc. Sub acţiunea aldosteronului are loc o diureză potasică şi urina devine mai acidă, concomitent instalîndu-se o stare de alcaloză metabolică (a se vedea „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei acido-bazice"). Dacă aportul de sare este egal cu eliminările, sub acţiunea aldosteronului nu are loc

o creștere a capitalului sodic al organismului, dar pe o dietă normală se instalează un bilanț sodic pozitiv, cu creșteri minime ale natremiei, deoarece concomitent cu Na^+ se reabsoarbe și o cantitate corespunzătoare de apă, crescînd volumul lichidelor extracelulare și volemia. În condiții obișnuite aldosteronul este răspunzător pentru reabsorbția a aproximativ 8% din totalul filtratului glomerular.

„Al treilea factor"

În afara modificărilor ratei filtrării glomerulare și a secreției de aldosteron, s-a preconizat și un al treilea factor, care controlează excreția de Na^+ urinar și care ar acționa independent de ceilalți. Astfel s-a arătat că la cîinii care primiseră înainte mari cantități de mineralocorticoizi pentru a înlătura posibilitatea scăderii secreției de aldosteron și la care prin introducerea unui balonaș în aortă deasupra arterelor renale s-a redus filtrarea glomerulară, administrarea unei perfuzii cu soluție salină este urmată de creșterea eliminărilor urinare de Na^+. Această constatare sugerează intervenția unui al treilea factor, care în condiții obișnuite acționează împreună cu hormonii adrenocorticali și cu RFG în controlul excreției sodate. După ce s-a presupus că ar fi un hormon care ar acționa în special asupra reabsorbției proximale a Na^+, actualmente se consideră că cel de al treilea factor ar reprezenta cîteva influențe distincte, care se exercită asupra excreției renale de Na^+, mai importanți fiind factorii hemodinamici și presiunea oncotică din capilarele peritubulare. Astfel s-a sugerat că expansiunea volumului lichidelor extracelulare ar produce secundar diluția proteinelor plasmatice din capilarele peritubulare, reducînd proporția Na^+ și a apei reabsorbiți din tubii proximali și stimulînd excreția urinară de Na^+, iar creșterea concentrației proteinelor plasmatice în aceste vase ar exercita efecte opuse, stimulînd retenția de Na^+.

Sistemul de control al homeostaziei hidro-saline mai este influențat în afara factorilor menționați și de supraîncărcarea cu soluții electrolitice (diureza osmotică), creșterea debitului sanguin medular care tinde să facă să dispară gradientul medular de concentrație, creșterea exagerată a reabsorbției în tubii proximali care reduce cantitatea de filtrat ce ajunge în ansa Henle, scăderea cantității de Na^+ din filtratul glomerular, reducerea populației de nefroni etc.

Pentru ca sistemul de concentrație multiplicator contracurent să poată funcționa adecvat se impune ca, atît Na^+ pompat activ la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle, cît și apa difuzată pasiv din ramura descendentă a ansei Henle și canalul colector, să nu se acumuleze în lichidele interstițiale din medulară și papilă. De îndată ce gradientul osmotic de-a lungul ansei Henle atinge echilibrul, trebuie ca atît Na^+ cît și apa să fie îndepărtați din interstițiu de către sîngele care perfuzează medulara renală, cu un debit similar celui cu care sînt difuzate sau reabsorbite din lichidul urinar. Din cauză însă că proporțional se reabsoarbe ceva mai mult Na^+ decît apă, sîngele din capilarele care drenează medulara este ușor hipertonic (325 mOsm/l).

Păstrarea gradientului osmotic medular, în pofida drenării permanente de către sînge a lichidului interstițial conținînd cantități crescute de substanțe osmotic active, s-ar datora faptului că debitul sanguin al medularei renale este redus, constituind doar o fracțiune minimă a debitului sanguin renal, precum și activității la nivelul vaselor drepte a unui al doilea mecanism de schimb prin contracurent, care ar împiedica drenarea excesivă a substanțelor osmotic active din medulară.

Schimbul prin contracurent (fig. 47), care acţionează la nivelul anselor capilare *(vasa recta)*, apare necesar pentru menţinerea, dar nu şi pentru generarea hiperosmolalităţii medularei renale. Dar acest mecanism, spre

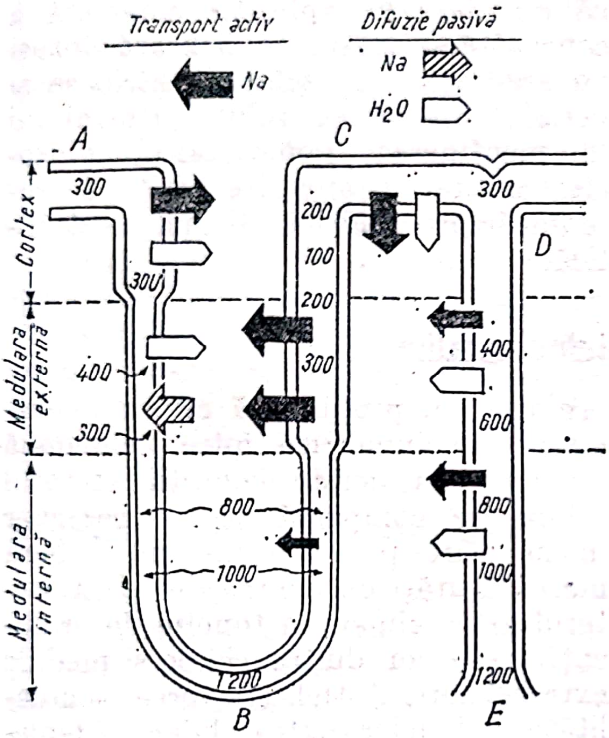


Fig. 47 — Schimburile prin contracurent multiplicator prezentînd sediile reabsorbţiei sodiului şi apei de la nivelul nefronului şi schimbul prin contracurent de la nivelul vaselor capilare (vasa recta) (modificat după Selkurt, E.E., 1971).

deosebire de cel multiplicator, este un proces pasiv, întrucît depinde numai de difuziunea apei şi a substanţelor ce se face conform gradientului de concentraţie, fiind deci un sistem de schimb contracurent subordonat şi complementar sistemului multiplicator care acţionează la nivelul ansei Henle. Sîngele care intră în segmentul iniţial al capilarului are o osmolalitate normală (300 mOsm/l), dar pe măsură ce ramura descendentă a capilarului pătrunde în profunzimea medularei şi a papilei, sîngele devine hiperton, din cauza difuziunii apei din capilar în interstiţiu şi a difuziunii în sens invers, conform gradientului de concentraţie, a substanţelor osmotic active. La nivelul buclei sîngele din capilare ajunge la o osmolalitate de aproximativ 1 200 mOsm/l. Apoi, pe măsură ce ramura ascendentă a ansei capilare urcă din medulară spre corticală, ca urmare a difuziunii apei din interstiţiu în capilar şi a substanţelor osmotic active din capilar în interstiţiu, osmolalitatea sîngelui scade progresiv, ajungînd la ieşirea din capilar la o valoare uşor crescută faţă de osmolalitatea plasmatică (325 mOsm/l), din cauză că reabsorbţia Na^+ este ceva mai mare decît a apei. Trebuie menţionat că în acest sistem apa tinde să scurtcircuiteze ramurile şi bucla ansei Henle, trecînd mai mult sau mai puţin direct la nivel cortical din ramura descendentă în cea ascendentă, ceea ce face ca hematiile şi proteinele plasmatice să se găsească într-o proporţie mai mare în sîngele din bucla capilarului.

În concluzie se poate afirma că la nivelul ansei Henle şi al vaselor drepte, datorită configuraţiei anatomice a acestor elemente structurale, acţionează concomitent şi permanent, atît un mecanism multiplicator prin contracurent, cît şi un mecanism de schimb contracurent, graţie cărora rinichiul are capacitatea de a concentra de 4—5 ori urina comparativ cu plasma (la om tonicitatea maximă a urinii care părăseşte canalele colectoare este de 1,4 Osm/l, deci de aproape 5 ori mai mare decît tonicitatea plasmei care este de 0,3 Osm/l).

Concentrarea prin contracurent are ca forţă motrice transportul activ al Na^+ din lichidul din ramura ascendentă a ansei Henle în lichidele interstiţiale ale medularei, care menţine gradientul normal între ţesutul cortical, cel medular şi al papilei renale. Acest proces se bazează pe admiterea — ca o condiţie esenţială — a impermeabilităţii totale pentru apă a ramurii as-

cendente a ansei Henle, fapt dificil de acceptat, deoarece între cele două ramuri nu există diferenţe structurale; de asemenea, este încă insuficient precizat rolul ureei în cadrul procesului de concentrare urinară prin contracurent multiplicator.

Sistemul de schimb prin contracurent este un proces pasiv, care depinde de difuziunea substanţelor dizolvate şi a apei prin pereţii permeabili ai capilarelor *(vasa recta)*, conform unor gradienţi de concentraţie. Acest sistem este esenţial pentru activitatea sistemului multiplicator contracurent şi, dacă ar înceta să mai funcţioneze, ar determina dispariţia gradientului osmotic medular şi deci a capacităţii renale de concentrare a urinii.

Mecanismele menţionate, chiar dacă nu oferă o explicaţie completă a concentrării urinii, se bazează totuşi pe argumente deosebit de serioase şi permit înţelegerea rolului rinichiului în menţinerea homeostaziei hidro-electrolitice, în anumite limite de supraîncărcare hidrică şi/sau electrolitică.

Fiziopatologia echilibrului hidro-salin

Variaţiile fiziologice ale volumului şi tonicităţii lichidelor extracelulare, apărute ca urmare a aportului şi/sau a eliminărilor hidro-saline, sînt corectate prompt prin transferuri corespunzătoare de apă dintr-un sector în celălalt pînă la restabilirea echilibrului osmotic de o parte şi de cealaltă a membranelor celulare. Deoarece Na^{+} realizează peste 90% din presiunea osmotică efectivă a lichidelor extracelulare, variaţiile natremiei constituie obişnuit elementul determinant al modificărilor de repartiţie intersectorală, realizate în cadrul unui capital hidro-salin nemodificat. Ulterior, prin aportul de apă controlat de senzaţia de sete şi prin modificări corespunzătoare ale eliminărilor urinare, echilibrul hidro-salin va fi restabilit complet (5).

În diverse stări patologice se produc dezechilibre grave între aport şi pierderi care afectează capitalul hidro-salin global al organismului, ajungîndu-se la depleţii sau retenţii hidro-saline. De obicei pierderile sau retenţiile de apă şi sare nu se fac în proporţii corespunzătoare celor plasmatice şi de aceea produc modificări ale osmolalităţii lichidelor extracelulare, care vor fi corectate prin transferuri corespunzătoare de apă din sectorul celular pînă la restabilirea echilibrului osmotic, cu preţul însă al unor dezechilibre volumetrice între cele două sectoare. În aceste condiţii sectorul celular se comportă ca un rezervor imens, care poate primi sau elibera mari cantităţi de lichide din şi în sectorul extracelular, în funcţie de gradienţii osmotici dintre celule şi mediile extracelulare. Astfel, creşterea osmolalităţii lichidelor extracelulare (depleţiile şi, respectiv, retenţiile hipertone) provoacă transferuri de lichide din sectorul celular în interstiţii, iar diminuarea osmolalităţii lichidelor extracelulare (depleţiile şi, respectiv, retenţiile hipotone) este urmată de transferuri lichidiene în sens invers. Doar atunci cînd creşterea sau scăderea volumului lichidelor extracelulare nu afectează şi tonicitatea lor (depleţiile şi, respectiv, retenţiile izotone) tulburarea nu influenţează şi volumul lichidelor celulare.

În cadrul acestor tulburări ale echilibrului hidro-salin rinichii deţin întotdeauna roluri importante, uneori reprezentînd chiar cauza acestor tulburări (nefropatiile acute sau cronice sau tulburările mecanismelor neuroendocrine de control al eliminărilor hidro-saline), alteori fiind antrenaţi secundar în cadrul mecanismelor compensatorii.

Depleţiile hidro-saline

Depleţiile hidro-saline, denumite încă deshidratări — termen care poate induce în eroare deoarece nici una din afecţiunile care se însoţesc de asemenea tulburări nu provoacă pierderi exclusiv hidrice —, sînt caracterizate prin deficite de apă şi sare, asociate constant cu alte tulburări electrolitice (deficite de K^+, dezechilibre acido-bazice etc.). Tabloul clinic şi gravitatea depleţiilor hidro-saline sînt condiţionate atît de cantitatea lichidelor pierdute, cît mai ales de raportul dintre pierderile hidrice şi saline, criteriu pe baza căruia, depleţiile se clasifică în trei mari grupe: hipertone, izotone şi hipotone (18).

Depleţiile hidro-saline hipertone

Depleţiile hidro-saline hipertone sînt caracterizate prin pierderi hidrice superioare celor sodate, instalate ca urmare a diminuării sau suprimării aportului hidric, a pierderilor de lichide hipotone (cutanate, digestive sau renale) şi, uneori, a greşelilor terapeutice.

— Aportul hidric insuficient sau chiar suprimat este consecinţa fie a alterării senzaţiei de sete (comatoşi, psihici şi în general orice pacient cu senzoriul alterat) sau a incapacităţii exteriorizării setei (sugarii neglijaţi), fie a imposibilităţii de a ingera lichide (trismus, turbare, plăgi maxilo-faciale, disfagie, stenoze sau fistule esofagiene).

— Pierderile de lichide hipotone se pot realiza pe diverse căi şi anume pe cale cutanată, prin sudoraţie abundentă în diverse condiţii în care se prestează un efort muscular intens într-un mediu supraîncălzit, pe cale digestivă, prin vărsături incoercibile (graviditate, diverse intoxicaţii, tetanie gastrică, stenoze şi spasme pilorice, ocluzii intestinale etc.), diareí profuze de diverse etiologii, fistule sau aspiraţii gastro-intestinale etc., sau pe cale renală, ca urmare a diurezei osmotice provocată de o glicozurie intensă (acidocetoză diabetică), de un exces de uree (stări azotemice), de deficitul de ADH sau lipsa de receptivitate a celulelor tubulare renale la ADH (diabetul insipid hipotalamo-hipofizar sau nefrogen), de depleţia de K^+, hipercalcemie şi anumite droguri (litium, dimetilclortetraciclină etc.), sau în sfîrşit de nefropatiile cronice cu insuficienţă renală compensată prin poliurie. În toate aceste variate stări patologice pierderile de lichide hipotone, uneori masive, nu determină depleţii hipertone atît timp cît prin senzaţia de sete organismul primeşte cantităţi de apă corespunzătoare celor pierdute. Numai în condiţiile suprimării aportului de lichide în scop diagnostic sau ca urmare a instalării unor stări de obnubilare sau de comă se instalează depleţii hipertone mai mult sau mai puţin severe. Pierderile hidrice pure pe cale pulmonară sau transcutanată, prezente în diverse stări patologice însoţite de febră şi hiperventilaţie, mai ales la bolnavii traheostomizaţi, pot de asemenea determina depleţii hipertone, dar mai ales agravează alte tipuri de depleţii.

— Greşelile terapeutice pot provoca sau accentua depleţiile hipertone atunci cînd înlocuirea lichidelor pierdute se face prin administrare orală sau parenterală de soluţii saline hipertone, sau prin perfuzii rapide de soluţii glucozate hipertone care provoacă diureză osmotică, sau, în sfîrşit, atunci cînd la pacienţii comatoşi se introduc pe sondă gastrică mari cantităţi de proteine, sare, glucoză care determină un important transfer de lichide în intestin pentru izotonizare.

Depleţiile hidro-saline hipertone sînt caracterizate iniţial prin hipovolemia şi hipertonia lichidelor extracelulare prin hipernatremie, modificări care stimulează secreţia de aldosteron şi

ADH, diminuînd eliminările hidro-saline urinare și sudorale. Concomitent apare și senzația de sete (dacă bolnavul nu are senzoriul alterat) și, atunci cînd ingestia de apă este posibilă, deshidratarea este corectată prompt. Dacă însă aportul de apă nu este posibil, hipertonia extracelulară va stimula transferurile de apă din celule în interstiții, cu deshidratare celulară consecutivă, care va atrage producerea de tulburări ale metabolismului celular, urmate de descărcări de K^+ în lichidele extracelulare. Fuga K^+ în mediul extracelular contribuie la scăderea presiunii osmotice a lichidelor celulare, favorizînd pierderea unei cote suplimentare de apă celulară.

Compensarea hipertoniei extracelulare printr-un transfer de lichide celulare în sectorul extracelular este un mecanism întotdeauna insuficient, care va corecta doar parțial gradientul osmotic dintre cele două sectoare hidrice și, diminuînd și volumul lichidelor celulare, va provoca o deshidratare globală. Pierderile hidro-saline se repartizează inegal pe cele două sectoare hidrice; astfel dacă s-au pierdut 5 litri de lichide hipotone, 3 litri provin din sectorul celular, 2 litri din cel extracelular, iar volemia scade numai cu 500 ml, diminuările volemiei reprezentînd în general doar 1/10—1/15 din totalul pierderilor suferite de organism.

Manifestările deplețiilor hidro-saline hipertone sînt grave, deoarece deficitul afectează ambele sectoare. În cazurile grave se observă alterarea stării generale cu astenie gravă, sete vie, chinuitoare, facies deshidratat, ochii hipotoni înfundați în orbite, mucoasele uscate, limba prăjită, dificultăți în deglutiție și vorbire din cauza scăderii secreției salivare, diminuarea turgorului cutanat și persistența pliului, lipsa transpirației, febră, tahicardie, hipotensiune și rareori, în special la sugari, prezența de manifestări nervoase (somnolență, agitație, halucinații, tremurături musculare, tulburări ale ritmului respirator, confuzie mintală etc.). Dacă nu se intervine se ajunge la coma profundă hiperosmolară, cu sfîrșit letal prin stop respirator, cînd pierderile lichidiene ating 1/15—1/25 din greutatea corporală. Manifestările umorale sînt consecința hemoconcentrației și constau din creșterea moderată a hematocritului (din cauza ratatinării eritrocitelor), creșteri ale numărului eritrocitelor, proteinemiei, hemoglobinemiei, cloremiei și natremiei, creșterea presiunii osmotice efective a plasmei, diminuarea punctului crioscopic și a rezistivității electrice plasmatice etc. Diureza este variabilă în funcție de cauza depleției hidro-saline și anume cînd pierderile de apă și Na^+ au fost consecința alterării capacității de concentrare renală sau a deficitului de ADH se vor elimina cantități crescute de urină diluată, iar cînd cauza au fost pierderile extrarenale de lichide hipotone sau un aport hidric deficitar diureza este diminuată (oligo-anurie), urina fiind concentrată maximal și conținînd mari cantități de uree și K^+ și cantități reduse de Na^+ și Cl^-.

Deplețiile hidro-saline izotone

Deplețiile hidro-saline izotone sînt consecința unor pierderi de apă și Na^+ în proporții asemănătoare celor plasmatice. Cauzele deplețiilor izotone sînt reprezentate de hemoragii acute de intensitate medie sau gravă, de pierderi plasmatice masive, localizate (pancreatite acute, peritonite generalizate etc.), sau difuze (arsuri întinse, intoxicații cu somnifere sau CO, șoc caloric etc.), de pierderi de lichide digestive cu tonicitate crescută prin vărsături incoercibile, diarei profuze, fistule gastro-intestinale sau biliare, precum și eliminări crescute de lichide electrolitice provocate de administrarea unor mari cantități de diuretice sau a evacuărilor repetate

ale ascitelor. Depleţii izotone pot produce şi cauzele care obişnuit determină depleţii hipertone, atunci cînd corectarea lichidelor pierdute se face doar prin aport hidric.

Depleţiile hidro-saline izotone nu produc modificări ale osmolalităţii lichidelor extracelulare şi de aceea nu influenţează volumul lichidelor celulare, ci afectează doar volumul lichidelor extracelulare şi mai ales volemia.

Manifestările clinice ale depleţiilor izotone sînt dominate de tulburările hemodinamice, care, în cazul unor pierderi importante ce produc diminuări ale volemiei mai mari de 30%, determină instalarea stării de şoc. Hipovolemia, caracteristică tuturor depleţiilor hidro-saline izotone, provoacă diminuarea debitului cardiac, tahicardie, hipotensiune arterială sistemică agravată de ortostatism, tendinţă la colaps, oboseală, apatie, crampe musculare şi aproape constant senzaţie de sete. Diminuarea fluxului sanguin renal, consecinţă a „centralizării" circulaţiei, determină scăderea filtrării glomerulare, care împreună cu descărcările de hormoni hipofizocorticosuprarenalieni explică diminuările eliminărilor primare de apă şi sare. Modificările umorale în depleţiile izotone constau în: scăderea volumului sanguin circulant şi a volumului lichidelor extracelulare, creşterea uşoară a hematocritului şi a proteinemiei, dar menţinerea natremiei în limite normale. Volumul urinar este diminuat, debitul urinar frecvent sub 0,5 ml/minut, eliminările urinare de uree şi K^+ crescute, iar cele de Na^+ diminuate pînă la dispariţie, excepţie făcînd cazurile în care depleţia este consecinţa unor pierderi renale de Na^+.

Depleţiile hidro-saline hipotone

Depleţiile hidro-saline hipotone sînt consecinţa pierderilor unui exces relativ de apă comparativ cu Na^+, ca urmare a incapacităţii renale de a excreta adecvat apa liberă ingerată şi a menţine astfel izotonicitatea lichidelor organismului. Cauzele depleţiilor hipotone sînt reprezentate de pierderi de lichide urmate de retenţie hidrică, sechestrarea intratisulară a Na^+ şi greşeli terapeutice.

— Pierderea de lichide hipotone prin vome, diaree, fistule digestive, nefropatii însoţite de pierderi de sare (insuficienţă renală cronică compensată prin poliurie, „nefrita care pierde sare", pielonefrita, rinichii polichistici etc.), abuzul de diuretice (acetazolamidă, clorotiazide, mercuriale etc.), insuficienţa corticosuprarenaliană, diabetul zaharat decompensat, transpiraţiile excesive etc. reprezintă cauzele cele mai frecvente ale depleţiilor hidrosaline hipotone. Aceste pierderi ar trebui să determine depleţii hipertone, dar setea intensă stimulează ingestia de mari cantităţi de apă pe care rinichii nu le pot elimina în totalitate ca apă liberă urinară, tulburare atribuită de unii autori descărcărilor de ADH, de alţii unor modificări intrarenale ce nu includ ADH, deşi probabil că mai plauzibilă este intervenţia ambelor mecanisme.

Secreţia de ADH, care ar trebui să fie diminuată în aceste condiţii din cauza scăderii osmolalităţii plasmatice (obişnuit concentraţia plasmatică a Na^+ este sub 130 mEq/l), este în realitate intensificată din cauza depleţiei de volum provocată de pierderile lichidiene menţionate. Studii recente au demonstrat că în stările cronice de depleţie a volumului lichidelor extracelulare şi hipovolemie se poate pune în evidenţă ADH în sînge, chiar şi în prezenţa unei osmolalităţi plasmatice reduse, ca rezultat al influenţei variaţiilor volumului plasmatic asupra diverşilor receptori de distensie din atriul stîng, sinusul carotidian etc., care, împreună cu osmoreceptorii, controlează rata descărcărilor de ADH.

Hipovolemia şi/sau leziunile renale vor provoca modificări ale RFG şi reabsorbţiei tubulare care, la rîndul lor, vor interveni în producerea antidiurezei. Scăderea RFG, consecinţă a diminuării presiunii efective de filtrare sau a suprafeţei filtrante, va avea ca rezultat scăderea cantităţii de lichide care ajunge în segmentele distale ale nefronului, chiar dacă reabsorbţia de apă şi sare s-ar desfăşura normal în tubul proximal şi ramura descendentă a ansei Henle. Dar hipovolemia măreşte reabsorbţia hidrosalină în segmentele proximale ale nefronului, deoarece FSR scade mai mult comparativ cu fracţia filtrată din cauza contracţiei arteriolei eferente şi, consecutiv, are loc o concentrare sporită a proteinelor din plasma capilarelor peritubulare. Această modificare, împreună cu reducerea presiunii hidrostatice şi a fluxului plasmatic intracapilar, stimulează reabsorbţia de lichide din interstiţiul cortical ce înconjoară tubii proximali, concomitent fiind redusă retrodifuziunea lichidelor din interstiţiu în lumenul tubular. Reabsorbţia netă din tubul proximal fiind rezultanta a două forţe antagoniste — reabsorbţia activă şi retrodifuziunea pasivă — scăderea retrodifuziunii, secundară creşterii presiunii oncotice şi diminuării presiunii hidrostatice din capilarele peritubulare, va avea ca urmare creşterea netă a reabsorbţiei tubulare de apă şi sare şi diminuarea cantităţii de lichide ce ajunge în segmentele distale ale nefronului. În depleţiile hidro-saline hipotone antidiureza, retenţia de apă şi hiponatremia sînt deci consecinţa reducerii volumului atriului stîng, a hipotensiunii arteriale la nivelul sinusului carotidian şi a factorilor intrarenali, care acţionînd împreună anihilează efectul inhibitor al diluţiei plasmatice asupra descărcărilor de ADH (12).

— Sechestrarea Na^+ în anumite ţesuturi sau lichide transcelulare este cauza depleţiilor hidro-saline hipotone observate în inflamaţii exsudative ale pleurei şi peritoneului, precum şi în cazul evacuării repetate a transsudatelor acumulate în aceste cavităţi seroase; de asemenea lichidele acumulate în zonele arse în primele trei zile de evoluţie, sau acumulările de lichide digestive în ansele intestinale în ocluzie sau în dilataţia gastrică acută pot determina depleţii hidro-saline hipotone. Se admite că şi prin acumularea intracelulară de Na^+, ca rezultat al activităţii alterate a „pompei cuplate Na^+—K^+", ar putea să se producă depleţii hidro-saline hipotone, Na^+ fixîndu-se sub o formă osmotică inactivă în celule, fapt demonstrat numai pentru ţesutul osos. Depleţii hipotone se instalează la pacienţii cu pierderi acute de K^+ provocate prin diuretice, la care s-ar produce o sechestrare acută de Na^+ în celule; dar în asemenea cazuri s-a evidenţiat o secreţie susţinută de ADH, determinată fie de hipertonicitatea intracelulară hipotalamică, instalată ca urmare a intrării Na^+, fie de hipotonia celulară urmată de pierderea de apă a celulelor hipotalamice, a căror ratatinare este urmată de descărcări de ADH (13).

— Greşelile terapeutice, constînd în înlocuirea lichidelor electrolitice pierdute numai prin soluţii glucozate, provoacă de asemenea depleţii hidro-saline hipotone, stimulînd eliminările urinare.

Depleţiile hidro-saline hipotone sînt caracterizate prin hipotonia lichidelor extracelulare, care va avea ca urmare un transfer de apă din sectorul extracelular în cel celular, pe baza gradientului osmotic, pînă la restabilirea echilibrului osmotic între cele două sectoare. Astfel se va instala un sindrom complex, caracterizat prin depleţie hidro-salină extracelulară cu retenţie hidro-salină celulară.

Manifestările clinice ale depleţiilor hidro-saline hipotone sînt dominate de tulburările datorate hipovolemiei, mai ales hipotensiune posturală, di-

minuarea debitului cardiac etc., iar cînd pierderile se produc rapid se ajunge chiar la colaps hipovolemic. Deficitele mari de Na^+ provoacă manifestări de hiperhidratare a celulelor nervoase (crampe musculare, confuzie, delir și chiar coma). Manifestările umorale evidențiază hemodiluția (concentrație plasmatică a Na^+ sub 130 mEq/l, diminuarea hematocritului, a hemoglobinemiei, a proteinemiei), ureea și acidul uric sînt crescute ca urmare a reabsorbției tubulare crescute, iar creatinina se menține în limite normale atît timp cînd nu este alterată RFG și crește în cazul diminuării grave a FSR. Volumul urinar este scăzut, urina este foarte concentrată (presiunea osmotică > 400 mOsm/l) cu toată hipoosmolalitatea lichidelor extracelulare, eliminările urinare de Na^+ sînt mult diminuate, excepție făcînd depleţiile hidro-saline consecutive unor afecțiuni care alterează reabsorbţia tubulară a Na^+ (insuficiența corticosuprarenaliană etc.).

Retenţiile hidro-saline

Retenţiile hidro-saline se instalează ca urmare a unui dezechilibru între aportul și eliminările de apă și sare, fiind caracterizate printr-un bilanţ hidric pozitiv, însoțit uneori și de retenţie de sare. Rinichii normali elimină prompt orice cantitate suplimentară de apă și sare și de aceea aportul hidric sau salin, chiar excesiv, determină doar rareori retenţii hidro-saline temporare. De cele mai multe ori aceste retenţii se instalează ca urmare a alterării eliminărilor urinare, datorită fie alterării renale primitive, fie mai frecvent influențelor endocrine anormale, care fac ca rinichii să nu își mai poată exercita rolurile fiziologice în menținerea volumului și osmolalității lichidelor extracelulare. Retenţiile de lichide extracelulare se clasifică, la fel ca și depleţiile, în funcție de osmolalitatea lor, în hiper-, izo- și hipotone.

Retenţiile hidro-saline hipertone

Retenţiile hidro-saline hipertone constau în acumulări în sectorul extracelular de lichide avînd concentrații de Na^+ superioare celei plasmatice. Cauzele acestor perturbări hidro-saline sînt reprezentate, mai rar, de un aport excesiv de sare, sub forma perfuziei unor cantități mari de soluții saline hipertone sau a ingestiei unor asemenea lichide (naufragiații care beau apă de mare) și, mult mai frecvent, de alterarea eliminărilor urinare hidro-saline, chiar la un aport moderat de sare, în condițiile unor nefropatii sau ale unui exces de corticosteroizi, primar (sindromul Conn), sau secundar (sindromul Cushing, hiperaldosteronismul secundar), precum și consecutiv tratamentelor intensive și prelungite cu corticosteroizi; de asemenea cardiacii, ciroticii și nefroticii cu edeme pot face retenții hidro-saline severe, mai ales în anumite condiții climatice (căldură uscată), dacă pierderile crescute de apă prin piele și plămîni sînt corectate doar prin aport hidric sau prin perfuzii cloruro-sodice.

Acumulările de lichide hipertone în sectorul extracelular, cu creșterea consecutivă a osmolalității acestui sector, vor determina pe baza mecanismelor osmozei un transfer de lichide celulare în mediul extracelular pînă la restabilirea echilibrului osmotic dintre lichidele acestor sectoare. Aceste mișcări lichidiene, a căror amploare este condiționată de intensitatea hipertoniei extracelulare, provoacă un dezechilibru între volumul lichidelor celulare și extracelulare, caracterizat prin creșterea volumului lichidelor extracelulare și diminuarea corespunzătoare a volumului lichidelor celulare.

Simptomatologia retenţiilor de lichide hipertone constă în asocierea de manifestări ale depleţiei hidro-saline

celulare (uscăciunea mucoaselor buco-faringiene, sete vie, febră, agitaţie, uneori torpoare şi chiar coma), cu manifestări ale retenţiei hidrice extracelulare (edeme, uneori discrete alteori masive, tahicardie, hipertensiune arterială etc.).

Retenţiile hidro-saline izotone

Retenţiile hidro-saline izotone (edemele) constau în acumulări în spaţiile interstiţiale de lichide cu osmolalitate apropiată de cea plasmatică, fără modificări semnificative ale volumului lichidelor celulare. Edemele pot fi localizate şi să constea în acumularea doar a cîţiva ml de lichide într-o zonă tisulară restrînsă (focarul inflamator), sau să fie generalizate, situaţie în care se acumulează cîţiva litri de lichid în spaţiile interstiţiale. Obişnuit edemele reprezintă manifestarea unor tulburări grave ale schimburilor lichidiene capilare, dar uneori se produc uşoare edeme gambiere şi la oameni sănătoşi avînd un volum lichidian extracelular normal după statul pe scaun mai multe ore, mai ales pe vreme călduroasă.

Lichidele interstiţiale, cuprinse între membranele celulare şi cele capilare — în realitate un gel cu conţinut bogat în mucopolizaharide şi în special în acid hialuronic —, fac legătura dintre sînge şi celule, fiind sediul unor permanente schimburi extrem de importante. Dacă schimburile dintre lichidele interstiţiale şi cele celulare sînt mai puţin clarificate fiind greu accesibile studiului, schimburile dintre lichidele interstiţiale şi cele intravasculare sînt mai bine studiate, descriindu-se o adevărată circulaţie transversală dirijată de forţele presionale, care acţionează de o parte şi de cealaltă a membranei capilare. Constituit dintr-un strat unic de celule endoteliale aşezat pe o membrană bazală subţire, peretele capilar se comportă ca o membrană semipermeabilă, permiţînd transferul prin difuziune în ambele sensuri al apei şi al substanţelor dizolvate şi, într-o proporţie minimă, transportul prin pinocitoză al unor macromolecule plasmatice (proteine, glicoproteine etc.). Permeabilitatea selectivă a peretelui capilar, atribuită clasic prezenţei unor pori la nivelul cimentului intercelular, care nu ar permite decît transferul apei şi al micromoleculelor în soluţie, probabil că are o explicaţie mult mai complexă. Existenţa porilor şi a cimentului intercelular nu a fost confirmată de microscopia electronică, iar transferul transcapilar probabil că are loc prin fisurile dintre celulele endoteliale care fac legătura directă între lumenul capilar şi membrana bazală a capilarului, aceasta din urmă reprezentînd adevăratul filtru. Variaţiile dimensionale ale fisurilor interendoteliale, datorită apropierii celulelor sub influenţa forţelor Van der Waals sau îndepărtării lor ca rezultat al forţelor electrostatice, precum şi a legăturilor chimice ionice (mai ales a punţilor de calciu), pot produce importante modificări cantitative ale schimburilor lichidiene dintre capilar şi interstiţiu, dar membrana bazală, fiind continuă şi comportîndu-se ca răşinile schimbătoare de ioni, este aceea care controlează aceste schimburi atît cantitativ cît mai ales calitativ.

Schimburile transcapilare sînt rezultatul sumei algebrice a presiunilor antagoniste care acţionează de o parte şi de cealaltă a peretelui capilar, fiind cunoscute sub denumirea de forţe Starling:

— presiunea hidrostatică intracapilară, forţă motrică creeată de sistola cardiacă ce tinde să producă extravazarea lichidelor vasculare în interstiţiu, măsurată prin canulare are valori de 30—40 mm Hg la capătul arteriolar al capilarului, 10—15 mm Hg la capătul venos şi aproximativ 25 mm Hg în segmentul mijlociu, iar prin metode mai fine (izogravimetrice

și izovolumetrice) presiunea capilară „funcțională" s-a dovedit a fi doar de aproximativ 17 mm Hg (în general se admite valoarea medie de 25 mm Hg);

— presiunea coloidosmotică dezvoltată de proteinele plasmatice și în special de albumine — răspunzătoare pentru 70% din valoarea totală, deoarece se găsesc în cantitate dublă față de globuline și exercită comparativ cu acestea o presiune oncotică dublă —, reprezintă forța care tinde să mențină lichidele în vase și să atragă lichidele interstițiale în capilar și are valoarea medie de 28 mm Hg, din care 19 mm Hg dezvoltă proteinele în suspensie în apa plasmatică și 9 mm Hg cationii menținuți în plasmă (în special Na^+) pentru neutralizarea sarcinilor electronegativeale proteinelor, conform echilibrului Gibbs-Donnan;

— presiunea lichidelor interstițiale este negativă, ca urmare atît a sucțiunii limfatice cît și a presiunii coloidosmotice a proteinelor plasmatice și, avînd valoarea medie de —6,3 mm Hg, tinde să accentueze extravazarea lichidelor plasmatice în interstițiu și fluxul de lichide prin spațiile tisulare; în spațiile interstițiale mai acționează și presiunea structurilor solide (fibre colagenice, reticulul gelului de acid hialuronic), egală dar de sens opus cu aceea a lichidelor interstițiale, precum și turgorul pielii care exercită o presiune medie de 2 mm Hg și, ca urmare, presiunea tisulară totală — suma algebrică a diverselor presiuni care acționează la nivelul oricărei suprafețe dintr-un țesut — este de aproximativ 2 mm Hg;

— presiunea coloidosmotică a lichidelor interstițiale dată de proteinele plasmatice care străbat permanent pereții capilari (în special albuminele) fiind apoi drenate pe cale limfatică și care, avînd o concentrație medie de 2 g/100 ml, exercită o presiune de 5 mmHg ce atrage lichide plasmatice în spațiile interstițiale.

Presiunea care controlează ultrafiltrarea prin peretele capilar poate fi calculată prin următoarea formulă (14):

$$Pu = \Delta P - \Delta\Pi$$
$$= (Pc - Pt) - (\Pi c - \Pi t)$$

în care:

ΔP = diferența dintre presiunile hidrostatice din capilare (Pc) și din interstițiu (Pt); $\Delta\Pi$ = diferența dintre presiunile coloidosmotice intravasculare (Πc) și interstițiale (Πt).

Rata netă a schimburilor de lichide prin capilare (Jv) poate fi calculată prin formula:

$$Jv = LpA\ [(Pc - Pt) - (\pi c - \pi t)]$$

în care:

A = suprafața capilară prin care are loc ultrafiltrarea; Lp = coeficientul de filtrare al peretelui capilar, dependent de unitatea de suprafață filtrantă, unitatea de presiune și timp.

Suma algebrică a forțelor care acționează la capătul arteriolar al capilarului, constituită din forțele care stimulează extravazarea lichidelor din capilare (presiunea hidrostatică = 25 mm Hg, presiunea negativă a lichidelor interstițiale = —6,3 mm Hg și presiunea oncotică a lichidelor interstițiale = 5,0 mm Hg) și forțele care tindsă intravazeze lichidele interstițiale (presiunea coloidosmotică = 28 mm Hg), realizează o presiune efectivă de filtrare de 8,3 mm Hg, care face ca aproximativ 0,3% din plasma ce străbate capilarele să filtreze în spațiile interstițiale. La capătul venos al capilarului raportul de forțe presionale se schimbă, forțele care tind să intravazeze lichidele interstițiale depășind pe cele care tind să stimuleze extravazarea lichidelor intracapilare (presiunea hidrostatică = 10 mm Hg, presiunea negativă a lichidelor interstițiale = —6,3 mm Hg și presiunea oncotică a lichidelor interstițiale = 5,0 mm Hg) cu 6,7 mm Hg, valoare care reprezintă presiunea de reabsorb-

ţie ce asigură reintrarea la capătul venos a aproximativ 9/10 din totalul lichidelor plasmatice ultrafiltrate în spaţiile interstiţiale la capătul arteriolar, restul revenind în circulaţia sistemică pe cale limfatică.

În condiţii fiziologice există un echilibru perfect între forţele care acţionează de o parte şi de cealaltă a peretelui capilar şi de aceea întreaga cantitate de lichide care ultrafiltrează la capătul arteriolar al capilarelor (aproximativ 16 ml/minut) intră în vase la capătul venos al capilarelor şi într-o măsură redusă prin sistemul limfatic, volumele lichidelor interstiţiale şi plasmatice menţinîndu-se surprinzător de constant. În anumite condiţii patologice echilibrul de forţe poate fi tulburat, fie prin creşterea forţelor care stimulează ultrafiltrarea, fie prin diminuarea celor care se opun acestui proces şi, ca urmare a creşterii presiunii lichidelor interstiţiale, se ajunge la acumulări crescute de lichide în spaţiile intercelulare — edemul.

Reglarea presiunii lichidelor interstiţiale se realizează, pe de o parte, prin modificări cantitative ale fluxului limfatic, care creşte concomitent cu augmentarea presiunii lichidelor, antrenînd şi un drenaj limfatic sporit şi diminuă în condiţii inverse şi, pe de altă parte, prin modificări ale reabsorbţiei lichidelor interstiţiale în capilare, dependentă, între altele, şi de concentraţia interstiţială a proteinelor. Reglarea volumului lichidelor interstiţiale apare deci a fi intim corelată cu reglarea presiunii lichidelor interstiţiale şi cu conţinutul lor proteic, creşterea volumului acestor lichide însoţindu-se de expandarea spaţiilor tisulare şi de augmentarea presiunii lichidelor interstiţiale (fig. 48). Numeroase cercetări au demonstrat că dacă presiunea lichidelor interstiţiale este pozitivă (are o valoare superioară presiunii atmosferice), ţesutul celular este edematos, iar la valori negative ale presiunii ţesuturile sînt needematoase. La o presiune normală a lichidelor interstiţiale (—6,3 mmHg) volumul de lichide libere este zero şi lichidele imobilizate în gelul extracelular ating la adultul

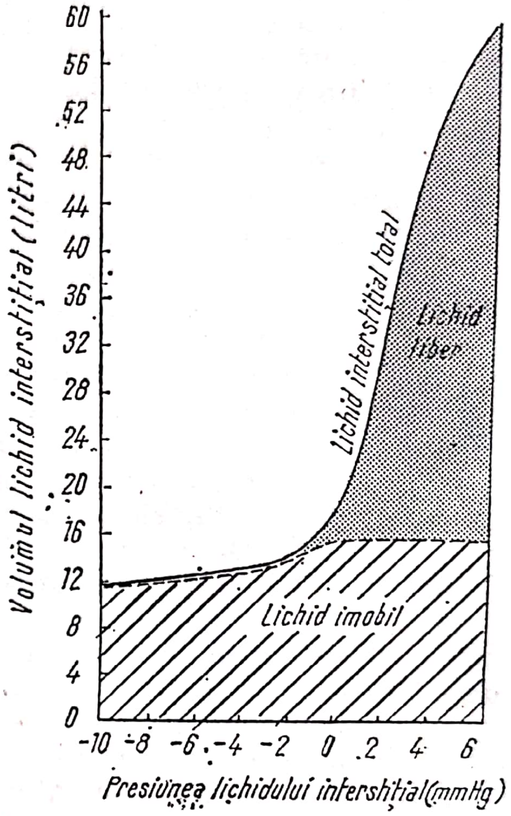


Fig. 48 — Efectul creşterii presiunii lichidului interstiţial asupra volumelor de lichid total interstiţial, lichid imobil (gel fluid) şi lichid liber (după Guyton, A.G., 1976).

normal aproximativ 12 l. Apariţia unor mici cantităţi de lichid liber în ţesuturi este urmată de înlăturarea lor promptă prin mecanismele osmotice capilare şi limfatice. Cînd însă presiunea lichidelor interstiţiale a crescut la zero, înainte de a apare edemul manifest, volumul lichidelor imobile a crescut cu aproximativ 30%, din cauza tendinţei naturale a reticulului gelului de a se expanda şi astfel de a atrage lichidele în gel, iar cînd presiunea lichidului interstiţial liber a depăşit zero gelul este expandat maximal şi, deoarece volumul lichidelor imobile nu mai poate creşte, începe să crească rapid volumul lichidelor interstiţiale libere, care fiind foarte mobile

în țesuturi favorizează apariția godeului la presiune.

Edemele debutează întotdeauna printr-o modificare de repartiție lichidiană între compartimentul intravascular și cel interstițial, care are ca urmare creșterea presiunii lichidelor interstițiale și acumularea crescută de lichide în spațiile interstițiale. Modalitățile inițiale de producere a modificării de repartiție pot fi reprezentate de următoarele cauze (fig. 49):

— creșterea presiunii hidrostatice intracapilare, care are ca rezultat filtrarea unor cantități mai mari de lichide în segmentul arteriolar al capilarului și reintrarea unor cantități mai mici de lichide în segmentul venular, cu acumulare consecutivă de lichide în spațiile interstițiale pînă ce presiunea lichidului interstițial se echilibrează cu cea intracapilară; acest mecanism intervine în patogenia edemelor prin vasodilație arteriolară (edemele locale inflamatorii, alergice etc.) și mai ales a edemelor prin îngreunarea întoarcerii venoase (insuficiență cardiacă congestivă, flebite, compresiuni sau ligaturi ale venelor mari etc.);

— scăderea proteinemiei (în special hipoalbuminemiile), prin diminuarea presiunii coloidosmotice intracapilare la valori sub 11 mg Hg, permite ieșirea în interstiții a unor cantități crescute de lichide și diminuă reabsorbția lor, favorizînd acumularea de lichide în spațiile interstițiale; acest mecanism explică edemele din arsuri întinse, sindromul nefrotic, stările cașectice, cirozele hepatice, bolile nutriționale (beri-beri, scorbut etc.);

— obstrucția drenajului limfatic, urmată de acumularea în lichidele interstițiale a proteinelor care străbat continuu în mici cantități peretele capilar și de creșterea presiunii coloid-osmotice în spațiile tisulare și retenție de lichide, reprezintă mecanismul patogenic fundamental al edemelor elefantiazice din infecțiile cu filarii care obstruează mecanic capilarele limfatice, al edemelor prin constituirea de cicatrice sau fibroze după intervenții chirurgicale sau radioterapie pentru neoplazii etc; probabil că importanța drenajului lim-

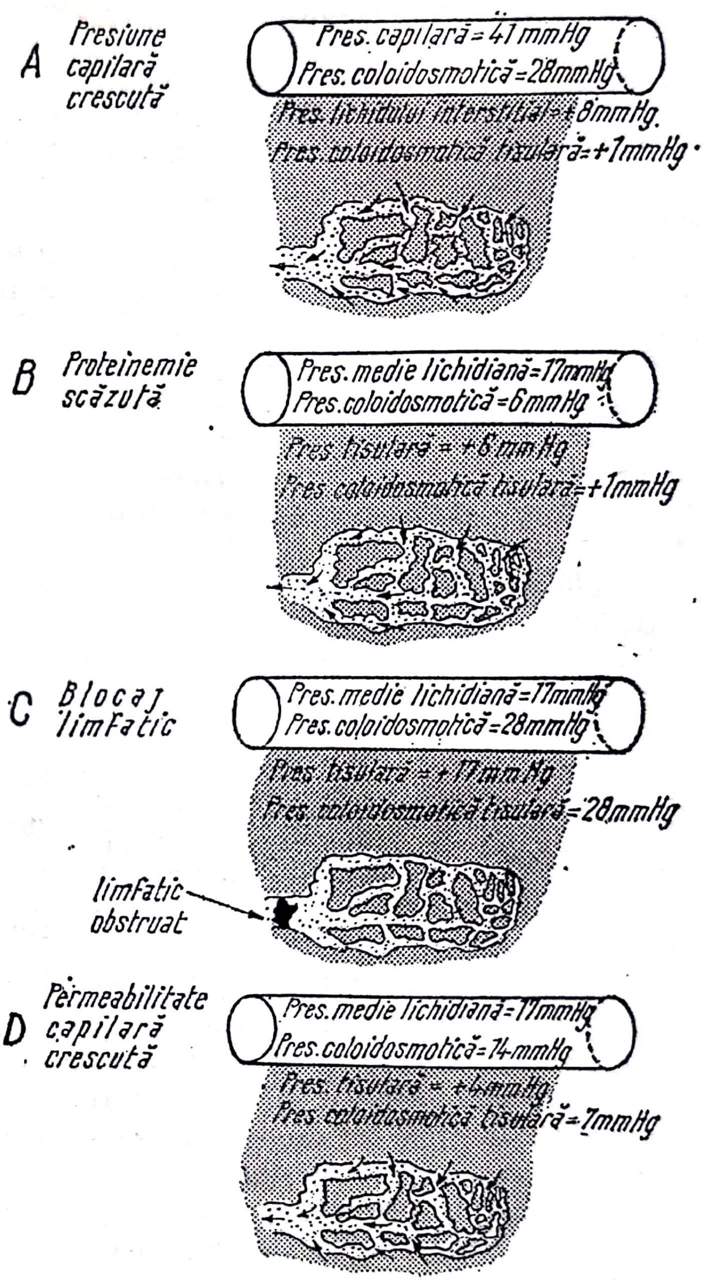


Fig. 49 — Cauzele edemelor (după Guyton, A.C., 1976).

fatic este mult mai mare, unii autori susținînd că în orice tip etiologic de edem ar interveni și diminuarea drenajului limfatic, care duce la acumulare de proteine în spațiile extravasculare și la alterarea schimburilor transcapilare;

— creșterea permeabilității capilare permite extravazarea de proteine plasmatice în spațiile tisulare mărind presiunea coloidosmotică a lichidelor interstițiale și diminuînd presiunea coloidosmotică intracapilară, ceea ce are ca urmare retenția în interstiții a unor cantități mari de ultrafiltrat, mecanism fundamental în patogenia edemelor loco-regionale din arsuri, infecții cu germeni anaerobi, afecțiuni inflamatorii alergice, intoxicații (arsenic, săruri ale metalelor grele etc.), hipoxia cronică severă, dar și consecutiv supradistensiei capilarelor timp de cîteva minute, care poate altera permeabilitatea capilară 4—10 ore.

De obicei intervenția acestor modalități patogenice de inițiere a edemelor se face în variate asocieri în funcție de etiologie, dar cu predominanța uneia dintre ele.

În cazul edemelor locale, produse mai ales ca urmare a alterării permeabilității capilare, acumularea lichidiană în spațiile tisulare se face pe zone puțin întinse și, deoarece nu provoacă alterări cantitative importante ale volumelor lichidiene, nu solicită intervenția unor mecanisme compensatoare. Edemele regionale, consecința unor factori care au efecte mai întinse și mai complexe, determină în perioada de constituire — mai ales dacă acumulările lichidiene se fac rapid — diminuări corespunzătoare ale volemiei, care solicită intervenția mecanismelor compensatoare, rinichii reținînd apă și sare pînă la normalizarea volemiei. Edemele generalizate (anasarca) sînt provocate de factori etiologici cu acțiune foarte largă, care determină acumulări mari de lichide în spațiile interstițiale și scăderi corespunzătoare ale volemiei, excepție făcînd doar insuficiența cardiacă congestivă, în care există hipervolemie dar volumul sanguin efectiv este diminuat din cauza stazei. Hipovolemia absolută sau relativă, prezentă întotdeauna în fazele de constituire a edemelor sistemice, indiferent de etiologia lor, prin diminuarea presiunii de perfuzie renală, stimulează celulele aparatului juxtaglomerular care vor descărca cantități sporite de renină și, consecutiv generării de angiotensină II, va fi stimulată secreția de aldosteron de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalei (a se vedea „Reglarea activității renale"). Bolile care se însoțesc de edeme generalizate determină obișnuit și leziuni biochimice și/sau structurale hepatice și, de aceea, metabolizarea aldosteronului se va face defectuos, mecanism care contribuie de asemenea la producerea unui exces de aldosteron în organism. Cantitățile sporite de aldosteron, rezultate prin hipersecreție și/sau diminuarea metabolizării hepatice, vor diminua puternic eliminările de Na^{+} din organism, în special pe cele urinare.

La bolnavii cu edeme există și o tulburare a mecanismului de eliberare de sub efect aldosteronic *(escape mechanism)*. S-a demonstrat că administrarea zilnică a unor doze mari de aldosteron la subiecți normali este urmată timp de cîteva zile de retenție sodată, după care, deși administrările hormonale continuă, retenția de sodiu încetează, mecanism absent la pacienții cu edeme generalizate (cardiace, hepatice, renale). Eliberarea de sub efect aldosteronic se datorează creșterii volumului lichidelor extracelulare, care deprimă progresiv reabsorbția tubulară a Na^{+}, pînă cînd, ca urmare a depășirii capacității de reabsorbție (dealtfel crescută), se instalează natriureză. S-a sugerat că mecanismul de eliberare încetează să funcțio-

neze ca urmare a creşterii volumului lichidelor extracelulare, din cauza reducerii presiunii coloidosmotice a plasmei şi a rezistenţei vasculare renale, care, prin creşterea presiunii interstiţiale renale, ar scădea reabsorbţia tubulară a Na^+. S-a susţinut că, în afara acestui mecanism intrinsec renal, ar mai putea participa descărcarea unui hormon care stimulează pierderile urinare de Na^+ sau inhibiţia secreţiei unui hormon care reţine Na^+, mai bine fundamentată fiind ipoteza unui hormon natriuretic, care ar acţiona însă doar la nivel renal, deoarece alte glande care răspund la acţiunea aldosteronului (salivare, intestinale, sudoripare) nu prezintă fenomenul de „scăpare".

Retenţia de sare se va însoţi de retenţia unor cantităţi corespunzătoare de apă, unii autori susţinînd că apa s-ar reţine ca rezultat al descărcărilor crescute de ADH, declanşate de creşterea osmolalităţii lichidelor extracelulare sau de hipovolemie, în timp ce alţii admit că retenţia de apă ar fi doar consecinţa mecanismelor osmotice renale declanşate de reabsorbţia crescută de sare.

Edemele generalizate debutează deci printr-o modificare de repartiţie între lichidele intravasculare şi cele interstiţiale în cadrul unui capital hidrosalin nemodificat, iar ulterior, ca rezultat al mobilizării mecanismelor compensatoare, are loc o retenţie renală crescută de apă şi sare cu creştere consecutivă a volumului lichidelor extracelulare şi a conţinutului hidro-salin global.

În patogenia tipurilor de edem generalizat menţionate, rinichiul este antrenat secundar, sub influenţa mecanismelor compensatoare, dar în anumite afecţiuni renale caracterizate prin oligoanurie (glomerulonefrite acute, tubulonecroze acute, toxemie gravidică tardivă etc.), precum şi consecutiv administrării de cantităţi crescute de hormoni corticosuprarenalieni, edemul este consecinţa directă a incapacităţii renale de a elimina cantităţi adecvate de urină, în condiţiile menţinerii nemodificate a aportului hidro-electrolitic. Lichidele reabsorbite din intestin măresc presiunea intracapilară, stimulînd ultrafiltrarea şi acumularea de lichide în spaţiile tisulare şi provoacă edeme întinse.

Mecanismele compensatoare neuroendocrine sînt mobilizate în orice tip etiologic de hipovolemie (hemoragie, plasmoragie, pierderi de lichide electrolitice prin diaree, sudoraţie excesivă etc.), reducerea presiunii de perfuzie renală şi mobilizarea sistemului renină-angiotensină, prin vasoconstricţie sistemică şi stimularea biosintezei de aldosteron care activează reabsorbţia tubulară de Na^+ şi apă, normalizînd volemia şi condiţiile hemodinamice. În situaţiile patologice care nu se însoţesc de sindrom edematos, hiperactivitatea mecanismelor compensatoare încetează prin corectarea hipovolemiei, în timp ce în afecţiunile care produc edeme generalizate mecanismele neuroendocrine continuă să acţioneze, determinînd acumularea de cantităţi crescute de lichide în spaţiile tisulare. Această particularitate se datorează faptului că în bolile însoţite de edeme continuă acţiunea factorilor care stimulează deplasarea lichidelor plasmatice spre interstiţiu, imprimînd astfel o tendinţă continuă de hipovolemie. Determinările de aldosteron în asemenea afecţiuni au demonstrat că hipersecreţia hormonală este maximă în perioada de constituire a edemelor, apoi, pe măsura diminuării acţiunii factorilor care produc modificările de repartiţie intercompartimentală, secreţia hormonală scade, dar nu se normalizează pînă ce nu este înlăturat factorul cauzal (corectarea hipoproteinemiei, insuficienţei cardiace etc.).

Organismul uman are o mare capacitate de a rezista la instalarea edemelor, din cauza mai multor mecanime

care se opun pozitivării presiunii lichidelor interstiţiale — cauza constituirii edemelor. Primul mecanism este reprezentat de menţinerea presiunii negative a lichidelor interstiţiale (în condiţii normale — 6,3 mm Hg), printr-o permeabilitate capilară normală şi mai ales printr-un drenaj limfatic adecvat. Alt factor de siguranţă este constituit de creşterea drenajului limfatic pe măsura creşterii presiunii lichidelor interstiţiale, pînă la valori de 20—25 ori superioare celor normale, atunci cînd presiunea lichidelor interstiţiale a ajuns la zero. S-a calculat că pentru a se forma cantitatea maximă de limfă ce poate fi drenată de vasele limfatice normale, este necesară o creştere a presiunii de filtrare de aproximativ 7 mm Hg. Creşterea fluxului limfatic se însoţeşte şi de un drenaj crescut de proteine din spaţiile interstiţiale, cu scăderea corespunzătoare a presiunii coloidosmotice a acestor lichide de la 5 la 1 mm Hg. Din adunarea factorilor de siguranţă menţionaţi (exprimaţi în mm Hg) rezultă un factor de siguranţă total de aproximativ 17,5 mm Hg, care previne instalarea edemelor şi de aceea pentru a apare edeme este necesar ca presiunea intracapilară să se dubleze, sau presiunea coloidosmotică să scadă pînă sub 10 mm Hg. Aceste date sînt confirmate de constatarea că edemul braţului apare numai dacă se realizează un vacuum extern de cel puţin 18 mm Hg şi nu apare la valori mai mici.

În continuare sînt prezentate mecanismele patogenetice ale principalelor tipuri etiologice de edeme sistemice (cardiac, cirotic şi nefrotic).

Edemul cardiac recunoaşte o patogenie complexă, încă insuficient precizată cu toate că i-au fost consacrate numeroase cercetări. Insuficienţa cardiacă congestivă este caracterizată prin scăderea debitului cardiac, creşterea volumului şi a presiunii venoase şi scăderea volumului intraarterial efectiv, uneori chiar şi a celui absolut. Instalarea acută a insuficienţei ventriculului stîng poate determina o importantă congestie pulmonară cu edem pulmonar rapid instalat, în schimb, nici un tip de decompensare cardiacă acută nu este urmat de instalarea imediată a edemelor periferice, pentru că insuficienţa cardiacă acută severă, deşi măreşte presiunea în atriul drept, scade presiunea hidrostatică intracapilară. Edemele periferice se constituie de abia după cîteva zile, consecutiv retenţiei renale de apă şi sare, care măreşte presiunea sistemică de umplere şi întoarcerea venoasă la cord, augmentează suplimentar presiunea în atriul drept, măreşte presiunea hidrostatică intracapilară şi consecutiv ultrafiltrarea transcapilară, determinînd acumularea de lichide în spaţiile interstiţiale.

Mecanismul retenţiei renale de apă şi sare este doar parţial elucidat. Unii autori atribuie o importanţă deosebită diminuării ratei filtrării glomerulare, frecvent prezentă în insuficienţa cardiacă congestivă, consecutiv uşoarei scăderi a presiunii arteriale şi mai ales a constricţiei simpatice a arteriolei aferente glomerulare, astfel realizîndu-se scăderea încărcării tubulare cu săruri de Na^+ (NaCl şi $NaHCO_3$) şi cu apă, ceea ce permite o reabsorbţie mai puternică. Acest mecanism, demonstrat experimental, este discutabil deoarece frecvent edemul cardiac se poate constitui şi rezorbi şi în absenţa unor modificări aparente ale RFG. Un rol mai important în creşterea reabsorbţiei tubulare de apă şi sare deţine sistemul renină-angiotensină, activat de scăderea presiunii de perfuzie a aparatului juxtaglomerular şi avînd ca rezultat generarea de angiotensină II, care măreşte reabsorbţia de apă şi sare, atît prin constricţia arteriolei eferente glomerulare şi diminuarea consecutivă a cantităţilor de lichid ce ajung în tubi, cît şi prin stimularea secreţiei corticosuprarenaliene de aldo-

steron. Hiperaldosteronismul nu poate provoca retenție prelungită renală de apă și sare decît în prezența factorilor care predispun la edem, în absența acestora hipersecreția de aldosteron producînd doar creșterea moderată a reabsorbției de Na^+ și mai ales pierderi minore de K^+; de asemenea ar trebui ca acțiunea hormonului că înceteze după cîteva zile ca urmare a fenomenului de „scăpare", dacă nu ar interveni unii factori de natură umorală sau hemodinamică care potențează acțiunile aldosteronului. Unii autori admit intervenția unui hormon care stimulează eliminările urinare de Na^+, în timp ce alții susțin că la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă s-ar descărca în cantități crescute ADH, sau substanțe asemănătoare, ca urmare a stimulării volum- și osmoreceptorilor, favorizînd reabsorbția tubulară de apă. Mai puțin lămurit este mecanismul de constituire a edemelor în insuficiențele cardiace cu debit crescut (anemie, cordul pulmonar etc.), dar probabil că și la acești bolnavi există o scădere a fluxului sanguin renal, care pune în mișcare mecanisme de retenție a Na^+, similare celor ce acționează în cazul insuficiențelor cardiace cu debit scăzut.

Edemul cirotic se acumulează în cavitatea peritoneală constituind ascita și este consecința unor multiple mecanisme patogenice. Distrugerile hepatocitare produc alterări ale circulației intrahepatice care afectează predominant sistemul venos port, rezultînd o hipertensiune în ramificațiile acestui sistem cu presiune obișnuit scăzută. Creșterea presiunii hidrostatice în venele sistemului port produce varicele esofagiene, favorizează procesul de ultrafiltrare atît din capilarele hepatice cît și din cele intestinale și reduce cantitatea de lichide care reintră în vase, ceea ce are ca rezultat constituirea ascitei, concomitent cu diminuarea volumului plasmatic. Acumularea lichidului de ascită este favorizată și de hipoalbuminemia constant prezentă care, prin scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei, permite extravazarea unor cantități crescute de ultrafiltrat și diminuă cantitățile reabsorbite. Asociată adesea hipertensiunii portale există frecvent și o permeabilitate crescută a patului capilar portal pentru albuminele plasmatice, a căror concentrație va crește în lichidele interstițiale, reținînd astfel o cantitate sporită de lichide filtrate. Hipovolemia, care se instalează ca urmare a acumulării lichidului de ascită, stimulează descărcările de aldosteron și de ADH, pe care ficatul insuficient îi va inactiva mai lent și, ca urmare acești hormoni vor stimula reabsorbția tubulară de apă și sare, ducînd la edeme generalizate.

Edemul sindromului nefrotic este considerat ca exemplul clasic al consecințelor hipoproteinemiei. Capilarele glomerulare lezate în sindromul nefrotic permit ca permanent să se piardă prin urină mari cantități de proteine, obișnuit 10—20 g pe zi, dar adeseori și mai mult. Cea mai mare parte a acestor proteine fiind albumine plasmatice, se va instala o hipoproteinemie prin hipoalbuminemie progresivă, iar cînd concentrația plasmatică a albuminelor va scădea sub 2,5 g/100 ml (normal 4—5 g), ca urmare a scăderii presiunii coloidosmotice intracapilare, vor apare edemele generalizate. Cu toate că hipoproteinemia și hipoalbuminemia favorizază creșterea volumului lichidelor extracelulare pe socoteala diminuării volumului plasmatic, constituirea unor edeme importante are loc numai după ce hipovolemia a declanșat mecanismele hormonale, care, acționînd asupra rinichiului, stimulează retenția de apă și sare. Excesul de apă și sare reținut nu corectează însă hipovolemia care a declanșat activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ci contribuie doar la creșterea edemelor, care continuă pînă ce presiunea lichidelor

interstițiale o egalează pe aceea efectivă de filtrare. Pacienții cu sindrom nefrotic nu fac edem pulmonar pentru că vasele pulmonare sînt perfuzate cu o presiune scăzută și presiunea coloidosmotică, chiar mult redusă, este suficientă pentru a împiedica apariția edemului. În schimb, acești pacienți pot deveni dispneici, din cauza edemului pleurei parietale, care este irigată cu sînge la presiuni sistemice.

Hipoproteinemia nu poate explica singură patogenia edemului nefrotic, dovadă fiind rezultatele corticoterapiei, care poate face să dispară proteinuria, să restabilească nivelul proteinemiei și diureza și să topească edemele. Uneori însă corticoterapia nu influențează aparent proteinuria și proteinemia, în schimb, întreruperea administrării hormonale produce diureză și dispariția edemelor, deși proteinemia continuă să rămînă subnormală.

Retentiile hidro-saline hipotone

Retențiile hidro-saline hipotone, caracterizate printr-un bilanț hidro-salin pozitiv cu retenție sodată mai redusă comparativ cu cea hidrică, reprezintă forma cea mai gravă de acumulări lichidiene.

Uneori dezechilibrul se instalează ca rezultat al unui decalaj important între aportul crescut de lichide, de obicei hipotone, și capacitatea renală de a le elimina, situație întîlnită în cazul administrării orale de apă, ceai, sau a perfuziei de soluții glucozate izotone, fără un aport sodat corespunzător la bolnavii cu leziuni renale sau cu dereglări ale mecanismelor care controlează eliminările renale hidro-saline; exemple în acest sens sînt: stările postagresive, insuficiența renală acută (cînd se descarcă în circulație și un exces de apă endogenă provenită din catabolismul tisular intensificat), nefroangiosclerozele, nefropatiile cronice severe și cirozele (în care uneori se supraadaugă și pierderi sodate extrarenale și un regim hiposodat), insuficiența cardiacă globală gravă, diminuările FSR (hemoragii, depleții grave hidro-saline, sindroame dureroase etc.), sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau glomerulonefrite cronice cărora li s-a suprimat aportul de sare.

Alteori retențiile hidro-saline hipotone sînt consecința diminuării eliminărilor hidrice renale, ca rezultat al unui exces de ADH, administrat exogen sau descărcat din neurohipofiză sau din alte țesuturi, fără ca vreun stimul fiziologic să explice această hipersecreție. Asemenea descărcări inadecvate de ADH au fost descrise inițial în tumorile bronhogene, apoi în diverse alte neoplazii maligne ale duodenului, pancreasului, timusului, uterului etc., în afecțiuni pulmonare (pneumonie, tuberculoză, aspergiloză excavată etc.), în afecțiuni nervoase (meningite, encefalite, leziuni traumatice craniene, abcese cerebrale, hemoragii subarahnoidiene, tumori cerebrale etc.), precum și după administrarea unor droguri (vincristină, clorpropamidă, tiazide, clofibrat, antidepresive triciclice etc.). ADH eliberat în cantități sporite din neurohipofiză în diversele afecțiuni intracraniene sau potențat de anumite droguri (clorpropamidă, clofibrat etc.), sau peptidele avînd acțiuni asemănătoare acestui hormon *(antidiuretic hormone-like activity)*, acționînd asupra nefronului distal, determină o antidiureză intensă, urmată de retenție hidro-salină hipotonă.

Cercetări efectuate pe oameni, cărora li s-au administrat preparate de ADH cu acțiune prelungită, au demonstrat scăderea diurezei și creșterea rapidă a concentrației urinare, cîștig în greutate și hemodiluație. A treia zi de administrare a hormonului a apărut o diureză salină intensă, datorată creșterii RFG, diminuării reabsorbției de sare în tubii proximali din cauza diluției proteinelor plasma-

tice din capilarele peritubulare și sistării descărcărilor de aldosteron. Diureza salină reprezintă un răspuns normal al organismului la supraexpansiunea volumului lichidelor extracelulare, în condițiile în care excesul de ADH împiedică diureza apoasă. Studii mai îndelungate efectuate la animale au precizat că dacă se continuă administrarea de ADH se restabilește echilibrul apei și sodiului, dar hiponatremia persistă, cu toate că hipotonicitatea urinară scade din cauză că expansiunea lichidelor extracelulare mărește fluxul sanguin renal și medular „spălînd" interstițiul medular hiperton și scăzînd efectul ADH. Întreruperea administrării de ADH este urmată de o intensă diureză apoasă, cu retenție de Na^+, care poate chiar dispare din urină.

În diversele condiții patologice menționate, incapacitatea eliminării renale a unui exces de apă este urmată de expandarea volumului lichidelor extracelulare și a volemiei, cu hemodiluție evidențiată prin scăderea concentrației plasmatice a proteinelor, hiponatremie și hipocloremie, scăderea hematocritului și a hemoglobinemiei. Retenția hidro-salină izotonă extracelulară determină inhibiția descărcărilor de aldosteron, care, atunci cînd rinichii nu sînt prea lezați sau sînt normali (ca în cazul administrării și/sau a hipersecreției prelungite de ADH) produce o diureză salină cu eliminarea unui surplus de apă. În cazurile în care rinichii sînt prea lezați sau nu mai reacționează adecvat, are loc un transfer osmotic al apei extracelulare spre sectorul celular, ajungîndu-se la o hiperhidratare globală, care realizează o adevărată intoxicație cu apă. Hiperhidratarea celulară este urmată de intensificarea catabolismului, furnizînd un exces de apă endogenă și agravînd situația. Inhibiția apoasă a celulelor cerebrale (edemul cerebral), sau a celulelor tubulare renale care provoacă oligurie pînă la anemie, reprezintă factori de agravare a stării pacientului.

Simptomatologia retențiilor hidrosaline globale, caracterizată prin asocierea manifestărilor retenției extracelulare cu cele ale retenției celulare, este dominată de tulburările hemodinamice și nervoase. Tulburările hemodinamice constau în: hipertensiune arterială de volum, cu creșterea inițială a presiunii sistolice și apoi a celei diastolice, creșterea progresivă a frecvenței cardiace, uneori edem pulmonar acut prin decompensarea ventriculului stîng ca rezultat al suprasolicitării volumetrice, iar simptomatologia nervoasă include: astenie, cefalee, hiperpnee, crampe musculare, tulburări psihice, convulsii și chiar stări comatoase, datorate edemului cerebral. Constant sînt prezente și manifestări digestive, printre care lipsa setei sau dezgust pentru lichide, grețuri, vărsături, care agravează sindromul prin pierderi sodate. În schimb, în administrările sau hipersecrețiile prelungite de ADH sau de substanțe cu acțiune similară acestui hormon, manifestările clinice lipsesc, bolnavii prezentînd doar hiponatremie prin hemodiluție — hiponatremia asimptomatică.

Bibliografie selectivă

1. BURG M.B. — The Renal Handlung of Sodium Chlorate. In: The Kidney (sub red. Brenner M.B., Rector F.C.) W.B. Saunders § Comp., Philadelphia, Londra — Toronto, 1976, p. 272—298.
2. DEQUIEDT PH. — *Lille méd.*, 1980, *25*, 164.
3. DE WARDNER H.E., MILLS I.H., CLAPHAM W.F., HAYTER C.J. — *Clin. Sci.*, 1961, *21*, 249.
4. GAMBLE J.L. — Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, ed. a VI-a, Harward University Press, Cambridge, 1964.
5. GANER O.H., HENRY J.P., BEHN C. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, *32*, 547.

6. GOTTSCHALK C.W., LASSITER W.E. — Urine Formation in the Diseased Kidney. In: Medical Physiology" (sub red. Monntcastle W.B.). The C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, ed. a 13-a, p. 1 106—1 115.
7. GUYTON A.C. — Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders § Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 424—485.
8. HAMBURGER J., GRUNFELDT J.P. XERRY A., AUVERT J. — Nephrologie — Urologie, Flammarion, Médecine Sciences, Paris, 1973.
9. HARGITAY B., KUHN W. — *Z. Elektroderm.*, 1951, *55*, 539.
10. JAMISON R.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1968, *215*, 236.
11. JAMISON R., BUERKETT J., LOCY F. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, *224*, 180.
12. LEAF A., COTRAN R.S. — Regulation of the Volume and Concentration of the Body Fluids. In: Renal Pathophysiology", Oxford University Press, New York, 1976, p. 50—71.
13. MAACK TH., WINDHAGER E.H. — Electrolyte Transport in the Nephron. In: „Renal Disease" (sub red. Sir Black D., Jones N.F.), ed. a IV-a, Blackwell Scientific Publ. Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1979, p. 107—138.
14. MAFFY R.H. — The Body Fluids: Volume, Composition and Physical Chemistry. In: „The Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders § Comp., Philadelphia — Londra-Toronto, 1976, p. 65—101.
15. O'DELL R., SCHMIDT-NIELSEN B. — *Fed. Proc.*, 1960, *19*, 366.
16. PITTS R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publ., Chicago, 1974.
17. TAYLOR A., MAMELAK M., REAVEN F., MAFFLY R. — *Science*, 1973, *181*, 347.
18. TEODORESCU EXARCU I. — Fiziopatologia metabolismelor, I, Litografia I.M.F., București, 1976, 6—70.
19. WELLER J.M. — Renal Disease: Water and Electrolyte Balance In: „Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease", W.B. Saunders § Comp., Phyladelphia,-Londra-Toronto, 1974, p. 345—370.

FUNCŢIILE RENALE ÎN MENŢINEREA HOMEOSTAZIEI ACIDO-BAZICE

Fiziologia echilibrului acido-bazic

Morfologia şi funcţiile diverselor structuri ale organismului se pot menţine normale numai în condiţiile constanţei echilibrului acido-bazic din mediile celulare şi extracelulare şi, de aceea, în condiţii fiziologice, dintre toate constantele bioumorale, pH suferă cele mai mici variaţii (7,35—7,40). Cu toate acestea limitele compatibile cu supravieţuirea, cuprinse între pH 7,0—7,6 (100—25 nM), definesc o modificare de 4 ori a concentraţiei H^+, dovedind că organismul uman poate suporta modificări procentuale ale $[H^+]$ mai mari decît ale altor ioni (Ca^{2+}, K^+ etc.) (9).

Reacţia uşor alcalină a mediului intern conferă o oarecare limită de siguranţă faţă de tendinţele permanente de acidifiere a organismului. Astfel alimentaţia mixtă obişnuită aduce zilnic 50—70 mEq H^+, prin acidul sulfuric din aminoacizii sulfuraţi ai proteinelor (10 g proteine realizează un aport de 6—7 mEq H^+), prin acidul fosforic din nucleoproteine, fosfoproteine, fosfoaminolipide, precum şi prin acizii minerali şi organici nemetabolizabili. Aportul exogen acid este suplimentat cu aproximativ 20 mEq H^+ proveniţi din metabolismul incomplet al lipidelor şi glucidelor şi în condiţiile unui efort fizic cu o anumită cotă de acid lactic. O menţiune specială trebuie făcută pentru CO_2 rezultat al metabolismului celular, care, hidratîndu-se în acid carbonic, se disociază apoi rapid, eliberînd mari cantităţi de H^+. În condiţiile unei ventilaţii pulmonare normale, H^+ proveniţi din disocierea H_2CO_3 nu influenţează însă pH, deoarece disocierea este reversibilă, iar H_2CO_3 se dehidratează eliberînd CO_2 care este eliminat prin respiraţie.

Cu toate că permanent acţionează o serie de condiţii care tind să deregleze echilibrul acido-bazic, mai ales spre acidoză, pH umoral şi celular se menţine în limita unor variaţii minime, atît în stare fiziologică, cît şi în diverse stări patologice. Acest fapt este datorat neutralizării excesului de H^+ (1—1,5 mEq/kg/zi) iniţial de către anionii din umori şi celule şi, ulterior, eliminării pe cale pulmonară şi/sau renală. Doar o cantitate minimă de H^+, variabilă între 40—45 nM, corespunzătoare pH 7,40—7,35, rămîne liberă în lichidele organismului, servind pentru diverse reacţii metabolice. Deci, mecanismele care menţin constante concentraţia umorală şi bilanţul H^+ din organism sînt reprezentate, pe de o parte, de sistemele tampon, care captează şi neutralizează rapid excesul de H^+ şi, pe de altă parte, de activitatea ventilatorie, care reglează concentraţia umorală a CO_2 şi de activitatea renală, care controlează eliminările de acizi sau alcali.

Sistemele tampon

Sistemele tampon, prezente atît în celule cît şi în umori, reprezintă prima linie de apărare contra tendinţelor de alterare a pH. Constituite din cupluri formate dintr-un acid slab şi sarea acestuia cu o bază puternică (cu excepţia tamponului urinar $NH_3-NH_4^+$), sistemele tampon eliberează sau acceptă protoni, realizînd prin interconversiunea rapidă a celor doi constituenţi un echilibru ionic în mediul lichidian în care se găsesc şi prevenind apariţia unor variaţii bruşte şi puternice ale $[H^+]$ la adăugarea unui acid sau a unei baze puternice. În mediile biologice există un echilibru dinamic permanent între anionii sistemelor tampon, care captează H^+ scoţîndu-i din faza apoasă şi disocierea simultană a acidului conjugat pentru a mări concentraţia de H^+. Ca urmare, adăugarea într-un mediu lichidian tamponat a unui acid puternic (disociat) va avea efecte minime asupra concentraţiei H^+ liberi (şi asupra pH), deoarece anionii sistemelor tampon se vor combina cu H^+ rezultînd o sare neutră şi un acid slab, puţin disociat:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

Adăugarea într-un mediu lichidian tamponat a unei baze puternice va influenţa de asemenea foarte puţin pH, deoarece anionii bazei vor accepta H^+ eliberaţi de acidul slab, rezultînd o sare alcalină slabă a acestuia şi apă:

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Sistemele tampon au deci rolul de a minimaliza, şi nu de a aboli, modificările pH în mediul în care se găsesc, consecutiv adăugării unui exces de acizi sau de baze (9).

Sistemele tampon din celulele şi umorile organismului sînt reprezentate de: fosfaţi, bicarbonaţi, proteine plasmatice şi celulare, hemoglobină, complexe organofosforice intracelulare, cristale osoase etc. Tampoanele din lichidele extracelulare reacţionează direct cu acizii sau bazele ajunse aici, în cantităţi excesive, în timp ce acţiunea tampoanelor intracelulare implică o serie de procese, în cadrul cărora H^+ trebuie să pătrundă în celule sau în cristalele osoase, prin schimburi ionice cu Na^+ şi K^+ în muşchi, sau cu Ca^{2+} în oase, iar anionii trebuie să părăsească celulele sub formă de HCO_3^- sau OH^-.

Capacitatea de tamponare a unui sistem tampon depinde de concentraţia constituenţilor săi, de pK (pH la care raportul dintre constituenţi este egal cu 1 şi capacitatea de tamponare este minimă), precum şi de uşurinţa cu care poate capta sau elibera H^+. De aceea sistemul tampon al bicarbonaţilor (HCO_3^-/H_2CO_3), cu toate că nu are o capacitate efectivă de tamponare prea puternică, deoarece are un pK 6,1 faţă de pH lichidelor extracelulare care este 7,4, deţine totuşi un rol fiziologic fundamental, anionul său (HCO_3^-) fiind cel mai bun acceptor de H^+, iar acidul (H_2CO_3) putînd fi uşor eliminat prin plămîni, după desfacere în CO_2 şi H_2O. O importanţă deosebită are şi faptul că concentraţia constituenţilor săi este reglată independent, P_{CO_2} fiind controlată de activitatea sistemului respirator, iar concentraţia HCO_3^- de către rinichi. Sistemul bicarbonaţilor, deşi deţine un rol fundamental în reglarea echilibrului acido-bazic umoral, acţionează împreună cu toate celelalte sisteme tampon (în special cu sistemul fosfaţilor şi al proteinelor), pentru minimalizarea efectelor unor excese de acizi sau de baze.

Dereglările echilibrului acido-bazic vor afecta în primul rînd sistemele tampon extracelulare şi doar secundar pe cele celulare, capacitatea de tamponare a acestor sisteme fiind diferită în diverse condiţii, după cum au demonstrat cercetările experimentale efectuate pe cîini nefrectomizaţi. Pe acest model un acid puternic adminis-

trat în perfuzie a fost tamponat în proporţie de 60% în mediul celular şi 40% în cel extracelular (16), iar o bază puternică a fost neutralizată în proporţie de 70% în mediul extracelular şi numai 30% în mediul celular, mai ales în oase (17) (fig. 50). Aceste cercetări, în afara precizării contribuţiei relative a sistemelor tampon celulare şi extracelulare la tamponarea unui exces de acizi sau baze, au evidenţiat şi faptul că participarea sistemelor tampon este condiţionată — în parte — şi de valorile pH, în acidoze sugerînd că nu ar fi diferenţe semnificative în distribuţia sistemelor tampon la om — deoarece pot servi ca bază pentru corectarea dezechilibrelor acido-bazice. Astfel în cazul unor acidoze se va determina scăderea concentraţiei HCO_3^- seric faţă de valoarea ideală (26 mM/l), iar cifra obţinută se va înmulţi cu volumul lichidelor extracelulare (aproximativ 20% din greutatea pacientului) şi apoi se va dubla, pentru a cunoaşte deficitul total de HCO_3^- atît din mediile extracelulare cît şi din cele celulare. Corec-

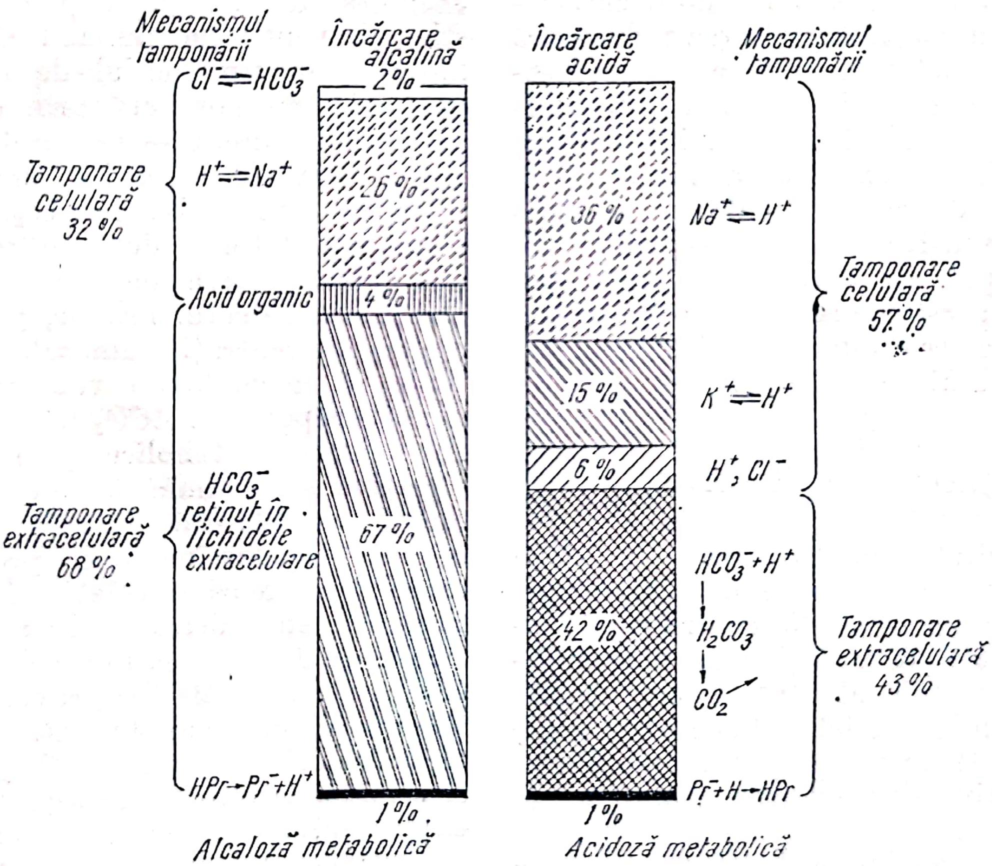


Fig. 50 — Gradul compensării celulare şi extracelulare în alcalozele şi acidozele metabolice (după Leaf, A şi Cotran, R., 1976).

tampoanele celulare (şi osoase) avînd o contribuţie mai mare, în timp ce în alcaloze ponderea majoră a deţin tampoanele extracelulare (12). Aceste rezultate experimentale au o importanţă deosebită în clinică — unele date tarea acestui deficit se va face lent, administrîndu-se în primele 24 ore, în funcţie de gravitatea acidozei şi starea pacientului, doar jumătate din cantitatea de HCO_3^- pierdută. În cazul unor alcaloze se va calcula excesul

de HCO_3^- din lichidele extracelulare și valoarea obținută se va multiplica cu 70%. În tratamentul dezechilibrelor acido-bazice se va ține seama și de faptul că tampoanele intracelulare diferă de cele extracelulare și, după cum s-a menționat înainte, sînt mai eficiente în tamponarea acidozelor decît a alcalozelor (9).

Sistemele tampon acționează ca transportori ai H^+ și ai CO_2 de la nivelul celulelor unde se produc, sau din mediile lichidiene în care au pătruns, pînă la plămîni și rinichi unde vor fi eliminați, prevenind instalarea unor alterări ale echilibrului acido-bazic celular sau umoral. Activitatea pulmonară și renală deține deci un rol fundamental în reglarea bilanțului și concentrației H^+, menținînd în limite normale concentrația umorală a H_2CO_3 și a HCO_3^-, de care, conform ecuației Henderson-Hasselbach, depinde valoarea pH. De aceea tulburările activității acestor organe vor fi urmate de instalarea unor grave alterări ale echilibrului acido-bazic.

Activitatea ventilatorie

Activitatea ventilatorie — cea de a doua linie de apărare a homeostaziei acido-bazice — are o contribuție fundamentală la menținerea concentrațiilor normale ale H^+ în mediile biologice, deoarece deîndată ce apar variații ale pH umoral se produc modificări adaptative ale frecvenței și profunzimii respirațiilor, care, prin creșterea sau diminuarea eliminărilor de CO_2, încearcă să corecteze tulburarea și să readucă la normal valoarea raportului HCO_3^-/H_2CO_3 (20/1).

În condiții fiziologice prin plămîni se elimină zilnic aproximativ 300 l CO_2 (echivalînd cu 15 l HCl), astfel pierzîndu-se din organism 13 000 mEq H^+ și menținîndu-se bilanțul echilibrat al H^+ și pH normal, cu o concentrație umorală a H_2CO_3 cuprinsă între 1,3—1,4 mEq/l.

În condițiile unor tulburări ale echilibrului acido-bazic, prin modificarea unuia din constituenții sistemului tampon HCO_3^-/H_2CO_3, va fi modificată adaptativ și activitatea ventilatorie. Astfel în acidozele metabolice descărcarea în plasmă a unor acizi mai puternici decît H_2CO_3 (corpii cetonici în cetoacidoza diabetică, acidul lactic în hipoxia tisulară), va fi urmată de tamponarea excesului de H^+ de către HCO_3^-, cu creșterea relativă a concentrației umorale a H_2CO_3 și scăderea absolută a HCO_3^-. Hipercapnia va stimula ventilația pulmonară, instalîndu-se un tip special de respirație profundă caracterizată prin creșterea volumului curent — respirație Küssmaul — avînd ca rezultat diminuarea $P_{A}co_2$ și, consecutiv, a $Paco_2$. Modificarea ventilatorie, deși nu realizează diminuări efective ale $[H^+]$ și deci nu corectează defectul primar, prin diminuarea concentrației umorale a H_2CO_3 tinde să normalizeze valoarea diminuată a raportului HCO_3^-/H_2CO_3 și pH. În acidoze metabolice prin pierderi digestive sau renale de alcali modificările ventilatorii sînt aceleași ca în cazul acidozelor prin producerea excesivă de acizi nevolatili. În condiții opuse, administrarea unor cantități exagerate de alcali sau pierderile digestive sau renale de H^+ provoacă alcaloze metabolice, caracterizate prin creșterea valorii raportului HCO_3^-/H_2CO_3, consecutiv instalîndu-se hipoventilație pulmonară, care are ca urmare creșterea $P_{A}co_2$ și a $Paco_2$ și tendință spre normalizare a valorii sistemului tampon HCO_3^-/H_2CO_3 și a pH. Obișnuit compensarea respiratorie atît în acidozele cît și alcalozele metabolice nu este completă, acest fapt avînd probabil un rol important în mobilizarea activității renale pentru eliminarea în exces de acizi sau alcali și corectarea completă a tulburării.

Dezechilibrele acido-bazice pot fi consecința modificărilor primare ale concentrației H_2CO_3. Astfel retenția de CO_2 în pneumopatii, deprimarea SNC sau lezări ale centrului respirator provoacă scăderea raportului HCO_3^-/H_2CO_3 — acidoza respiratorie —, iar hiperventilația (congestie pulmonară, tulburări postencefalitice ale centrului respirator, histerie, administrarea unor droguri, mai ales salicilați etc.) duce la eliminarea unor cantități excesive de CO_2 și instalarea unor alcaloze respiratorii. Compensarea tulburărilor acido-bazice de origine respiratorie se poate face mai ales prin modificări corespunzătoare ale concentrației bicarbonatului, care crește în acidoze și scade în alcaloze și se realizează prin creșterea eliminărilor urinare de HCO_3^- în alcalozele respiratorii și prin creșterea eliminărilor de H^+ în acidozele respiratorii.

Activitatea renală

Activitatea renală — cea de a treia linie de apărare a homeostaziei acido-bazice — are o importanță deosebită atît în condiții normale cît și în patologie, rinichiul putînd elimina prin urină și/sau metaboliza acizi organici slabi, dar mai ales avînd capacitatea de a excreta în urină H^+ legați de anionii nevolatili și a recupera concomitent HCO_3^- și alți anioni care au tamponat H^+ în lichidele extracelulare. Raportul dintre eliminările de H^+ și recuperarea de HCO_3^- variază în funcție de starea echilibrului acido-bazic al organismului, dar și de alți factori (capitalul de K^+, conținutul urinar în Cl^- etc.) și condiționează pH urinar, care poate varia între 4,5 și 8.

Rinichii elimină zilnic prin urină 60-100 mEq H^+ și concomitent recuperează aproximativ 5 000 mEq HCO_3^- (concentrația plasmatică a ionului fiind 26-28 mEq/l și valoarea filtrării glomerulare zilnice aproximativ 180 l plasmă). Din cantitatea totală de H^+ urinar 10—30 mEq se elimină sub forma acidității titrabile — denumită astfel deoarece se măsoară prin miliechivalenții de NaOH care trebuie adăugați unui litru de urină pentru a-i aduce pH la 7,4 — iar restul se elimină sub formă de săruri amoniacale. Raportul urinar dintre aciditatea titrabilă (din care aproximativ 85% este rezultatul modificării raportului fosfaților) și sărurile amoniacale depinde de cantitatea de fosfați din filtratul glomerular, de integritatea tubulară și de cantitatea disponibilă de glutamină și α-aminoacizi din care se sintetizează amoniacul.

Excreția urinară netă de H^+ se calculează adunînd valoarea acidității titrabile cu aceea a sărurilor amoniacale și scăzînd excreția de bicarbonat, deoarece HCO_3^- excretat de urină reprezintă o pierdere de alcali sau un cîștig de acizi. Dacă se admite că producția metabolică zilnică de H^+ este de 60—100 mEq și rinichii excretă o cantitate identică, subiectul este considerat ca fiind în echilibru acido-bazic; dacă însă prin urină se elimină zilnic 70 mEq HCO_3^-, la o producție și excreție de H^+ de 70 mEq, atunci excreția netă este 0, pacientul reține H^+ și se instalează o acidoză metabolică, iar dacă secretă o cantitate mai mare de H^+ decît cea produsă se produce o alcaloză metabolică (14).

Rinichii elimină H^+ prin urină ca urmare a unor schimburi ionice complexe, care au loc mai ales în tubii proximali și constau în eliminarea activă a H^+, și în mai mică măsură a K^+, prin 3 mecanisme principale și anume: reabsorbția HCO_3^-, excreția acidității titrabile și excreția amoniacului.

Secreția de H^+

Secreția de H^+ are ca sediu principal celulele tubilor proximali, răspunzătore pentru 80—90% din cantitatea

totală de H^+ secretaţi, restul fiind produşi de celulele anselor Henle şi ale tubilor distali. Sursa intracelulară de H^+ nu este încă precizată, unii autori susţinînd că H^+ ar proveni din disocierea ionică a acidului carbonic sau a apei, în timp ce alţii sugerează reacţii mult mai complexe cu participarea unor substanţe organice şi/sau a apei. Cu toate că nu se cunoaşte încă intimitatea procesului de secreţie tubulară a H^+, s-au adus dovezi care subliniază importanţa rolului anhidrazei carbonice (A.C.), enzimă prezentă în mari cantităţi la nivelul „marginii în perie" a celulelor tubilor proximali. Considerată ca un factor important al unui sistem capabil de a furniza permanent H^+ pentru schimburile ionice tubulare, această metaloenzimă conţinînd zinc accelerează generarea de H_2CO_3 din CO_2 şi apă:

$$CO_2 + H_2O \overset{A.C.}{\rightleftharpoons} H_2CO_3$$

disocierea ionică ulterioară a H_2CO_3 făcîndu-se aproape instantaneu neenzimatic.

Cercetări recente au evidenţiat în celulele tubulare existenţa a 2 izoenzime şi anume: anhidraza carbonică B, cu activitate slabă şi rol nesemnificativ în procesele de acidifiere urinară, probabil şi din cauza concentraţiei sale reduse şi anhidraza carbonică C, enzimă puternică, predominantă în rinichi şi cu rol fundamental în aceste procese.

Generaţi în celulele tubilor proximali, H^+ vor fi secretaţi activ, împotriva unui gradient electric, prin membrana luminală în urina tubulară, în schimbul lor reabsorbindu-se pasiv Na^+, prin difuziune simplă de-a lungul unor gradiente electrice şi de concentraţie. Deşi nu există un cuplaj direct al secreţiei de H^+ cu reabsorbţia Na^+, în general pentru fiecare H^+ secretat se reabsorb un Na^+ şi un HCO_3^-. Ionul Na reabsorbit este apoi expulzat, sub acţiunea unei pompe de schimb Na^+-K^+, prezentă numai pe membrana celulară dinspre lichidele peritubulare, menţinîndu-se astfel concentraţia intracelulară a Na^+ la nivelurile scăzute normale.

Secreţia de H^+ continuă şi în tubii colectori pînă se ajunge la o concentraţie urinară de H^+ de 800 de ori superioară celei din lichidele extracelulare şi pH urinar scade la 4,5 — limita capacităţii tubulare de a secreta H^+. Deşi aproximativ 85% din H^+ sînt secretaţi de către celulele tubilor proximali, gradientul maximal de pH urină-plasmă la acest nivel este doar de 3-4 ori mai mare (pH urinar fiind doar cu 0,5 U. inferior celui plasmatic), în timp ce în tubii distali şi colectori, deşi secreţia de H^+ este mai redusă, se realizează un gradient maxim de pH urină-plasmă de 100 de ori mai mare (pH urinar este obişnuit 6,5-6). În condiţii normale rata secreţiei de H^+ este de aproximativ 3,5 mM/minut, iar rata maximă,corespunzînd unui pH urinar de 4,5, este de $10^{4,5}$ moli/min.

Rata secreţiei de H^+ pare a fi determinată de factorii care controlează pH intracelular (tensiunea CO_2, concentraţia K^+ — cei 2 cationi fiind în competiţie, secreţia unuia determină diminuarea secreţiei celuilalt —, activitatea anhidrazei carbonice etc.) şi, cu toate că este independentă de pH lichidelor extracelulare, este influenţată de alţi factori sistemici printre care: volumul lichidelor extracelulare, nivelul calciului şi al fosfatului plasmatic, concentraţia aldosteronului şi a parathormonului.

Secreţia de H^+ este necesară pentru efectuarea schimburilor ionice tubulare, care se realizează prin recuperarea bicarbonatului, modificarea raportului fosfaţilor şi amoniogeneză. De aceea orice factor care determină sau blochează secreţia tubulară de H^+ va determina acidoză metabolică, atît prin retenţia de H^+ cît şi prin pierderea de anioni, iar orice factor care activează secreţia de H^+ va determina alcaloză metabolică.

Reabsorbția bicarbonatului

Reabsorbția bicarbonatului din urina tubulară se realizează printr-un schimb ionic între H^+ secretat și Na^+ filtrat. Cantitatea imensă de HCO_3^- care filtrează glomerular (aproape 5000 mEq/zi) este reabsorbită în tubi în proporție de 99,9%, în special în tubii proximali, unde se reabsoarbe 80—90 % din cantitatea filtrată. În urina definitivă HCO_3^- este prezent numai dacă nivelul său plasmatic depășește 26—28 mEq/l, valoare considerată ca „prag renal", și care, împreună cu concentrația plasmatică a H_2CO_3 (1,3—1,4 mEq/l), determină pH plasmei și al lichidelor interstițiale și indirect și pH celular.

Mecanismul prin care se realizează reabsorbția HCO_3^- filtrat se admite a fi indirect. Produs ca urmare a metabolismului celulelor tubulare, sau adus aici cu sîngele de la nivelul altor celule, CO_2 reacționează cu H_2O în prezența anhidrazei carbonice, formînd H_2CO_3, care se disociază imediat în HCO_3^- și H^+. Concomitent se disociază și apa furnizînd OH^-, care reacționînd direct cu CO_2 formează de asemenea HCO_3^-. Ionii de H produși prin ambele procese sînt secretați în lumenul tubular unde, prin interacțiune cu HCO_3^- din urina tubulară, formează H_2CO_3, care se disociază instantaneu în H_2O și CO_2, care fiind foarte difuzibil pătrunde în celulele tubulare și în parte va fi eliminat prin plămîni. Concomitent Na^+, reabsorbit din urină prin schimb cu H^+ secretat, va fi transportat prin epiteliul tubular în sînge însoțit de HCO_3^-. Deci, în cadrul procesului de reabsorbție a HCO_3^- din urina tubulară se distruge un ion bicarbonat filtrat și se reabsoarbe un alt ion bicarbonat generat în tubi (9) (fig. 51).

Din celulele tubulare (proximale), prin mecanisme încă insuficient cunoscute, HCO_3^- este transportat, probabil prin difuziune de-a lungul unui gradient electric, în lichidele peritubulare, refăcînd rezerva alcalină a umorilor. Unii cercetători au sugerat că transferul HCO_3^- din celulele tubulare ar fi posibil datorită permeabilității mai mari a părții peritubulare a membranei celulare pentru acest ion, în timp ce alții susțin că efluxul HCO_3^- s-ar face ca urmare a cuplării cu intrarea Cl^- în celule, existînd unele dovezi că transferul Cl^- prin celula tubulară nu ar fi în totalitate pasiv, deoarece cantitățile intracelulare de Cl^- ar fi superioare celor corespunzătoare unei intrări în acord cu echilibrul Donnan, deci, cu diferența de potențial transmembranar și că în realitate intrarea Cl^- ar putea fi cuplată cu secreția de H^+.

Elementul cheie al procesului de reabsorbție a HCO_3^- constă, deci, în schimbul H^+ secretați de celula tubilor proximali cu Na^+ filtrat glomerular,

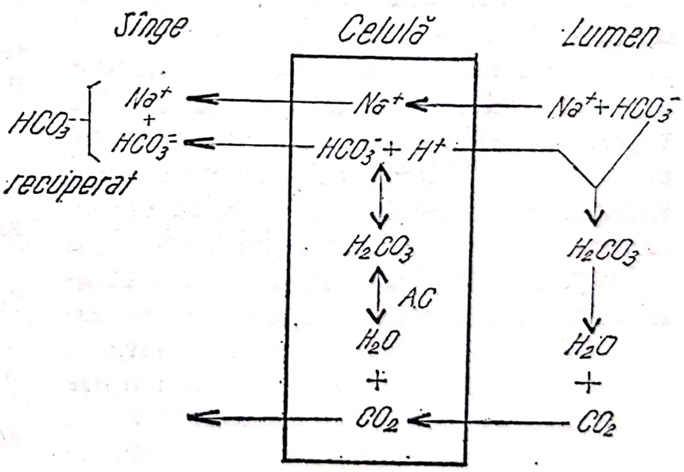


Fig. 51 — Reabsorbția bicarbonatului (după Leaf A. și Cotran, R., 1976).

de-a lungul membranelor luminale ale acestor celule. Pînă în prezent nu s-a precizat dacă efluxul activ al H^+ și influxul pasiv al Na^+ sînt legate de prezența unor transportori comuni, fapt care ar putea fi impus de necesi-

tatea menţinerii electronegativităţii celulare, deoarece membranele celulelor tubulare sînt relativ impermeabile pentru HCO_3^-.

Mecanismele secreţiei tubulare de H^+ sînt diferite la nivelul tubilor proximali şi distali, generarea de H_2CO_3 fiind catalizată enzimatic numai în tubii proximali, singurii în care a fost evidenţiată prezenţa anhidrazei carbonice şi la nivelul cărora se reabsoarbe peste 80% din cantitatea totală de HCO_3^-. Dealtfel în segmentele distale ale nefronului ajunge doar o cantitate redusă de bicarbonat (1—2 mEq/l) şi de aceea procesul de acidifiere urinară, care continuă la acest nivel, se realizează nu prin reabsorbţia de HCO_3^- ci mai ales prin secreţia de K^+. Obişnuit tubii colectori au doar o capacitate redusă de acidifiere a urinii, activitatea lor intensificîndu-se doar atunci cînd este scăzut conţinutul lichidului tubular în tampoane plasmatice.

Reabsorbţia tubulară de HCO_3^- este reglată de o serie de factori, printre care variaţiile volumului lichidelor extracelulare, nivelul cloremiei, capitalul de K^+ al organismului, aldosteronul etc. Astfel, creşterea volumului lichidelor extracelulare diminuă reabsorbţia tubulară de Na^+ şi, secundar acesteia, pe aceea a HCO_3^-, iar scăderile volumului lichidelor extracelulare exercită efecte inverse asupra reabsorbţiei Na^+ şi a HCO_3^-. Modificările volumului extracelular influenţează şi capacitatea maximă (Tm) de reabsorbţie tubulară a HCO_3^-, care s-a dovedit a fi mai mare la subiecţii normali comparativ cu cei al căror volum lichidian extracelular este expandat (6). S-a sugerat de asemenea că deficienţa de Cl^- stimulează reabsorbţia tubulară de HCO_3^- probabil ca urmare a faptului că în asemenea condiţii deficienţa de Cl^- se datorează depleţiei de sare, consecutiv căreia se produce diminuarea volumului lichidelor extracelulare (15). Se cunoaşte de mult că reabsorbţia HCO_3^- este invers proporţională cu capitalul de K^+ al organismului, diminuînd în încărcările cu potasiu şi crescînd în depleţiile potasice, efect independent de modificările volumului lichidelor extracelulare după cum a reieşit din cercetări experimentale recente. Pe trei loturi de cîini — normali, hiperkaliemici şi cu depleţie potasică — s-a realizat expandarea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzia unei soluţii saline izotonice şi s-a constatat că reabsorbţia HCO_3^- a diminuat la toate loturile, cel mai puţin la animalele cu depleţie potasică şi cel mai mult la cele cu încărcare potasică, diminuarea reabsorbţiei HCO_3^- fiind corelată cu nivelul excreţiei de cloruri. Diminuarea masivă a excreţiei de sare, care însoţeşte diminuările marcate ale volumului extracelular, egalizează reabsorbţia de HCO_3^- la toate cele trei loturi de animale. Concluzia este că expandarea volumului lichidelor extracelulare deprimă în acelaşi grad reabsorbţia de HCO_3^- la toate loturile studiate, dar că reabsorbţia HCO_3^- este influenţată şi de capitalul de K^+, independent de variaţiile volumului lichidelor extracelulare, acest din urmă factor fiind însă de importanţă majoră, după cum a reieşit din constatarea că diminuarea volumului lichidelor extracelulare poate mări reabsorbţia de HCO_3^- şi la animalele la care s-a realizat o încărcare potasică (7).

Recent s-a demonstrat că un rol fundamental în acidifierea distală a urinii deţine aldosteronul (10). Acţionînd la nivelul nefronului distal, probabil exclusiv asupra tubului colector (4), excesul de aldosteron măreşte secreţia acidă, dacă există o depleţie potasică, provocînd alcaloză metabolică, iar deficitele aldosteronice diminuă excreţia acidă şi produc acidoză metabolică. Efectele aldosteronului sînt multiple şi se datorează modificării secreţiei de H^+ de către tubii colectori. Astfel, în lipsa aldosteronului se pierde sare prin urină, ceea ce are ca rezultat diminuarea volumului lichidelor extrace-

lulare, scăderea cantității de Na^+ la nivelul nefronului distal și, deci, diminuarea reabsorbției de HCO_3^-, consecutiv diminuării schimbului H^+-Na^+. Deficitul de aldosteron stimulează, de asemenea, retenția de K^+, care va diminua reabsorbția HCO_3^-, în același timp inhibînd și amoniogeneza și favorizînd astfel și instalarea acidozei. Dar cu toate că deține roluri importante aldosteronul nu este indispensabil pentru acidifierea urinii în tubii distali și colectori, deoarece secreția de H^+ continuă și pH urinii poate fi foarte scăzut în absența totală a aldosteronului (2).

Parathormonul influențează de asemenea în oarecare măsură echilibrul acido-bazic. Astfel hipersecreția acestui hormon reduce reabsorbția HCO_3^-, Na^+ și HPO_4^{2-} la nivelul tubilor proximali, determinînd o ușoară acidoză metabolică, iar lipsa hormonului (hipoparatiroidismul idiopatic, ablația chirurgicală a paratiroidelor) provoacă o ușoară alcaloză metabolică (9).

Reabsorbția tubulată de HCO_3^- este diminuată, consecutiv crescînd excreția sa urinară, de către drogurile care inhibă anhidraza carbonică (acetazolamida), ca rezultat al inhibării generării de H_2CO_3 și respectiv a secreției de H^+ de către celulele tubilor proximali; invers, atunci cînd crește presiunea parțială a CO_2 în sîngele arterial — acidoză respiratorie —, prin activarea generării de H_2CO_3 în celulele tubulare crește și concentrația intracelulară a H^+, care, fiind secretați în cantități crescute în lumenul tubular, vor mări și reabsorbția de HCO_3^-.

Excreția acidității titrabile

Excreția acidității titrabile este o altă formă de eliminare a H^+ din organism împreună cu anionii acizilor slabi, concomitent cu recuperarea de HCO_3^-. La pH urinar obișnuit importanța majoră a acidității titrabile revine sistemului tampon al fosfaților, iar la pH urinare mai scăzute crește importanța altor acizi slabi (creatinină, urat etc.). Importanța funcțională biologică a unui sistem tampon depinde de pK său (pH la care 50% din componenții se află sub formă ionizată și 50% sub formă neionizată), cu cît pK va fi mai apropiat de pH mediului în care se găsește, cu atît capacitatea sa de tamponare va fi mai mare, atingînd valoarea maximă atunci cînd pK = pH și cînd sistemul tampon poate accepta atît H^+ cît și OH^-.

Sistemul tampon al fosfaților (HPO_4^{2-}/$H_2PO_4^-$), care în sînge la pH 7,4 are o valoare de 4/1, în urină, pe măsură ce scade pH va accepta o cantitate mai mare de H^+, fosfatul disodic transformîndu-se în fosfat monosodic, cu eliberarea consecutivă a unui Na^+, care se va reabsorbi, prin schimb cu H^+ secretați de celulele tubulare:

$$Na_2HPO_4 + H^+ \longrightarrow NaH_2PO_4 + Na^+$$

Concomitent cu Na^+ se reabsoarbe și un HCO_3^- generat în celulele tubulare renale; deci, sub forma acidității titrabile se pierde din organism un H^+ și se cîștigă un HCO_3^-, rezultînd o pierdere netă de acid și o îmbogățire a tampoanelor (fig. 52). Aceste schimburi ionice, care se desfășoară cu intensitate maximă la pH urinare apropiate de pK tamponului fosfaților (6,8), au ca urmare modificarea raportului fosfaților consecutiv transformării HPO_4^{2-} în $H_2PO_4^-$, în acidozele foarte grave ajungîndu-se la valori de 1/9 și chiar de 1/50. Cu cît scade pH urinar, îndepărtîndu-se de pK tamponului, cu atît capacitatea de tamponare a acestuia va fi mai redusă, devenind nulă la pH urinar minim (4,5), cînd întreaga cantitate de HPO_4^{2-} a fost transformată în $H_2PO_4^-$. La pH ușor acid al urinii tamponul fosfaților este cel mai important, dar în cazul unor urini cu pH foarte scăzut alți acizi

slabi pot fixa H^+, transformîndu-se în forma de acid liber nedisociat, ca de exemplu creatinina (pK = 5,0), uratul (pK = 5,8).

Eliminarea de H^+ sub forma acidității titrabile este controlată de concentrația plasmatică, deci, de cantitatea de tampoane filtrată. Cea mai mare parte a acidității titrabile (peste 85%) este excretată prin sistemul fosfaților, la o dietă normală cantitatea de fosfat excretată prin urină și aciditatea titrabilă urinară fiind constante. Excreția urinară de fosfat monosodic este limitată de conținutul în fosfați al dietei, deoarece numai în condiții speciale se mobilizează rezervele celulare și osoase de fosfați și aceasta doar cu prețul unor alterări morfofuncționale ale acestor structuri. Un alt factor care controlează excreția acidității titrabile este pH urinar, aciditatea titrabilă fiind cu atît mai crescută cu cît pH urinar este mai scăzut (acidozele metabolice), creșterea fiind limitată de cantitatea de tampon excretată și de pK tamponului.

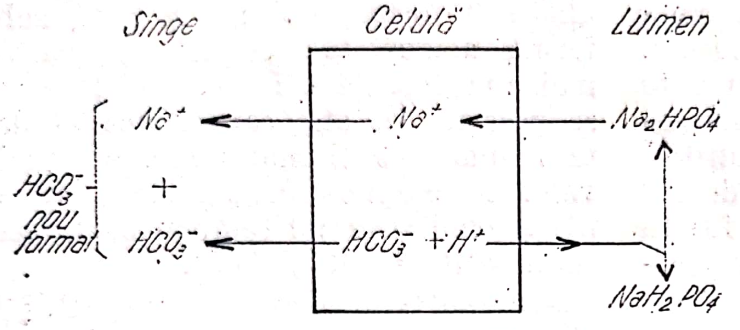


Fig. 52 — Excreția acidității titrabile (după Leaf, A. și Cotran, R., 1976).

Excreția de amoniu

Excreția de amoniu deține un rol fundamental în conservarea bazelor organismului, procesul de amoniogeneză nefiind limitat de disponibilitatea substraturilor. Sinteza renală de amoniac (NH_3) se realizează în proporție de 2/3 din glutamină și restul din alți α-aminoacizi (alanină, serină, acid glutamic), iar cînd concentrația plasmatică este crescută și din alți aminoacizi (leucină, asparagină, histidină, metionină, cisteină etc.).

Glutamina, sintetizată din NH_3 și acid glutamic în ficat și musculatura striată, este extrasă de celulele tubulare din sîngele care perfuzează rinichii dar și din urina tubulară, servind atît ca material principal al amoniogenezei, cît și ca substrat important pentru metabolismul oxidativ și gluconeogeneză. Ca urmare în acidozele cronice, deși sinteza glutaminei este intensificată și se desfășoară și în alte țesuturi, concentrația sa plasmatică se menține în limite normale, sau chiar scade ușor, consecutiv activării intense a metabolizării sale de către rinichi.

Rata amoniogenezei este reglată intracelular, glutamina eliberînd NH_3 pe două căi, ambele ajungînd la α-cetoglutarat. În condiții obișnuite glutamina este metabolizată în matricea mitocondrială a celulelor tubulare renale în glutamat și NH_3, sub influența glutaminazei I, enzimă prezentă în mari cantități în celulele tubulare și ale ducturilor colectoare. La rîndul său, glutamatul este metabolizat în α-cetoglutarat, sub acțiunea glutamatdehidrogenazei (calea principală), fiind apoi oxidat pînă la CO_2 și H_2O, convertit în glucoză, sau retransformat în glutamină, sub influența glutaminsintetazei. Cînd disponibilul de glutamină este redus metabolizarea ei se face sub acțiunea glutamintransaminazei-ω-amidazei, prin transaminarea glutaminei rezultînd un cetoacid și 3 α-cetoglutaramat, care este apoi dezaminat în α-cetoglutarat și NH_3, sub acțiunea glutaminazei II.

Cercetări mai recente au demonstrat existența a două izoenzime ale

glutaminazei I, cea mai importantă pentru amoniogeneză fiind însă glutaminaza fosfatdependentă (PDG), localizată exclusiv în matricea internă mitocondrială și inhibată de produșii rezultați (glutamat și NH_3) și de acidoză și activată de alcaloză. Cealaltă izoenzimă — glutaminaza I fosfatindependentă (PIG) — este prezentă atît în mitocondrii cît și în „marginea în perie" a celulelor tubulare și nu este influențată de variațiile echilibrului acido-bazic. Glutaminaza II s-a dovedit de asemenea a fi o enzimă complexă, constituită din glutamintransaminază și ω-amidază, localizate mitocondrial dar mai ales citoplasmatic și avînd ca substrat un cetoacid și glutamină pentru a forma, printr-o reacție de transaminare, un nou cetoacid și α-cetoglutaramat, care este transformat apoi sub acțiunea ω-amidazei în α-cetoglutarat și NH_3. Pe calea catalizată de glutaminaza I din fiecare moleculă de glutamină rezultă două molecule de NH_3, în timp ce calea catalizată de glutaminaza II furnizează, în aceleași condiții, o singură moleculă de NH_3.

Factorul limitant al amoniogenezei renale nu pare a fi cantitatea de glutamină disponibilă, ci activitatea enzimatică. Inițial s-au adus date care sugerau că enzima limitantă ar fi glutaminaza, dar faptul că actinomicina D — inhibitor al sintezelor proteice — nu influențează amoniogeneza a dovedit că în reglarea acestui proces sînt implicați alți factori. O importanță deosebită se pare că ar deține fosfoenolpiruvatcarboxilaza, enzimă a cărei activitate este semnificativ crescută în acidoze. Activarea acestei enzime, care convertește oxalacetatul în fosfoenolpiruvat, trecînd prin treapta ireversibilă a piruvatului, are efecte inverse glicolizei, diminuînd nivelul compușilor intermediari ai ciclului Krebs, inclusiv al α-cetoglutaratului, ceea ce are ca rezultat dezinhibarea glutamatdehidrogenazei și intensificarea conversiunii glutamatului în α-cetoglutarat și NH_3. Potrivit acestei ipoteze întreaga producție de NH_3 din glutamină poate fi explicată doar prin activarea fosfoenolpiruvatcarboxilazei.

Amoniogeneza renală este parțial rezultatul dezaminării unor α-aminoacizi și în special a alaninei și serinei. Alanina este sintetizată în proporție de 80% de către musculatura scheletică și restul de către rinichi prin transaminarea piruvatului, ai cărui precursori renali nu sînt încă cunoscuți (lactat, glutamină?). Sintetizată local sau reabsorbită din filtratul glomerular, alanina generează NH_3 sub acțiunea alaninaminoacidoxidazei. La concentrații plasmatice normale alanina este răspunzătoare pentru sinteza a 3—8% din totalul NH_3 produs de rinichi, dar în stările acidotice contribuția alaninei la amoniogeneza renală crește, consecutiv activării alaninaminotransferazei și a glutamicdehidrogenazei. Serina, sintetizată mai ales de către rinichi, în timp ce mușchiul doar o captează sau o sintetizează în cantități minime din glicină și din alte substraturi încă neprecizate, este o altă sursă secundară de NH_3, dar mai ales de produși a căror conversiune renală furnizează precursori aminoacidici pentru gluconeogeneza hepatică și pentru sinteza fosfatidilserinei plasmatice — substanță implicată în mecanismele de transport membranar în diverse țesuturi.

Amoniacul este o bază slabă (pK = 9,4), care fiind solubil în lipidele membranare poate difuza din celulele tubulare, unde se produce — în special din celulele tubilor proximali răspunzătoare pentru aproximativ 1/2 din NH_3 secretat de rinichi — atît în urina tubulară cît și în capilarele peritubulare. Ajuns la lumenul tubular NH_3 fixează un H^+ și se transformă în ionul amoniu (NH_4^+):

$$NH_3 + H^+ = NH_4^+$$

care, nefiind difuzibil, se va elimina în urină sub formă de NH_4Cl economi

sind astfel un Na^+ și neinfluențînd semnificativ pH urinar, deoarece clorura de amoniu este un acid slab.

Procesul de amoniogeneză apare deci a fi de asemenea cuplat în final cu schimburile ionice, H^+ secretați de către celulele tubulare fiind schimbați cu Na^+ și apoi fiind fixați de NH_3 sub forma unui cation neresorbabil (NH_4^+), astfel devenind posibilă o eliminare crescută de H^+ din organism în limitele pH urinar (fig.53).

Transformarea NH_3 în NH_4^+ va scădea concentrația amoniacului din urina tubulară, ceea ce va avea ca urmare un transfer crescut de NH_3 din celulele tubulare în lumen și consecutiv creșterea sintezei de NH_3. Rata secreției de NH_3 în lichidul tubular este controlată deci de cantitatea de H^+ în exces care trebuie eliminată din organism.

În cadrul mecanismelor de acidifiere a urinii sistemul tampon $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$ are o importanță fiziologică deosebită, prin sinteza acestei baze slabe devine posibilă eliminarea urinară a unor anioni puternici, care ar necesita pierderea concomitentă a unor cationi prețioși (Na^+, K^+). În condiții fiziologice sub formă de săruri amoniacale se elimină prin urină 30—50 mEq H^+, comparativ cu 10—30 mEq H^+, eliminați sub forma acidității titrabile. Conținutul urinar în săruri amoniacale este neglijabil atît timp cît pH urinar este mai mare de 6 și apoi crește liniar odată cu scăderea pH. În acidozele acute producția zilnică de amoniac poate ajunge la 30 mM și în următoarele 2—3 zile pînă la 200—300 mM, demonstrînd adaptarea rapidă a mecanismului amoniogenezei în condițiile unui exces de acizi; în acidozele metabolice cronice s-a demonstrat de asemenea stimularea utilizării glutaminei de către rinichi pentru producerea de NH_3, precum și creșterea excreției de NH_4^+.

Fiziopatologia echilibrului acido-bazic

Concentrația H^+ în lichidele biologice depinde de raportul dintre compușii care prin disociere ionică eliberează H^+ (acizii) și compușii care acceptă H^+ (bazele). Creșterea concentrației umorale a H^+, consecutivă unui exces primar de acizi de proveniență endogenă sau exogenă sau a diminuării primare a bazelor, caracterizează acidozele, iar diminuarea concentrației H^+ prin exces primar de baze sau prin scăderea primară a acizilor este definitorie pentru alcaloze. Diagnosticul corect al unei tulburări a echilibrului acido-bazic necesită determinarea a cel puțin trei parametri sanguini și anume: concentrația H^+ exprimată în nEq/l (sau ca pH), parametru sintetic ce exprimă reacția acido-bazică a sîngelui, Pa_{CO_2}, exprimată în mm Hg, care reflectă componenta respiratorie a echilibrului acido-bazic și concentrația HCO_3^- (a CO_2 total, a bazelor tampon sau a bazelor exces), care informează asupra componentei metabolice (nonrespiratorii). Pe baza acestor parametri acidozele sînt definite

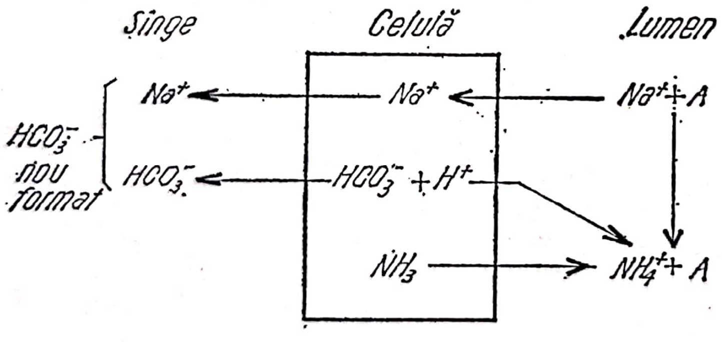


Fig. 53 — Excreția de amoniu (după Leaf, A. și Cotran, R., 1976).

prin creşterea concentraţiei H^+ în sînge şi lichidele extracelulare peste 45 nEq/l (respectiv scăderi ale pH sub 7,35), însoţite în funcţie de mecanismul lor de producere, de hipercapnie (creşterea $Paco_2$ peste 42 mm Hg) în acidozele respiratorii (acidemie prin hipercapnie), sau de scăderea concentraţiei HCO_3^- sub 23 mEq/l sau a bazelor tampon sub 40 mEq/l în acidozele metabolice (acidemia prin hipobazemie). Alcalozele sînt caracterizate prin diminuarea concentraţiei H^+ din sînge şi lichidele extracelulare sub 35 nEq/l (respectiv, creşteri ale pH peste 7,45), însoţite de hipocapnie (scăderea $Paco_2$ sub 38 mm Hg) în alcalozele respiratorii (alcalemii prin hipocapnie), sau de creşterea concentraţiei HCO_3^- peste 27 mEq/l sau a bazelor tampon peste 50 mEq/l în alcalozele metabolice (alcalemie prin hiperbazemie).

Terminologia menţionată, larg utilizată în practica clinică, este corectă în tulburările simple decompensate ale echilibrului acido-bazic, dar poate crea confuzii în cazul tulburărilor complexe şi/sau ca urmare a intervenţiei mecanismelor compensatorii, cînd pH urinar poate fi în limite normale deşi ceilalţi parametri evidenţiază prezenţa unor perturbări ale echilibrului acido-bazic.

Acidozele metabolice

Acidozele metabolice, cele mai frecvente şi mai grave tulburări ale echilibrului acido-bazic, pot fi rezultatul fie al acumulării unor acizi nevolatili mai puternici decît H_2CO_3, fie al pierderilor de bicarbonat. Diferenţierea dintre aceste două tipuri etiopatogenice de acidoză metabolică se poate face prin calcularea deficitului anionic *(anionic gap)*, care se obţine scăzînd din concentraţia plasmatică a Na^+ suma concentraţiilor Cl^- şi HCO_3^-. Valorile normale ale deficitului anionic sînt cuprinse între 10—16 mEq/l şi reprezintă surplusul de anioni care nu sînt măsuraţi obişnuit (fosfat, sulfat, acizi organici etc.); valorile mai mari de 16 mEq/l sînt caracteristice pentru acidozele metabolice prin acumularea de acizi puternici nevolatili, în timp ce acidozele metabolice prin pierderi de alcali nu influenţează valoarea deficitului anionic (5).

Produse prin acumulări de acizi puternici sau prin pierderi de bicarbonat acidozele metabolice pot fi consecinţa unor afecţiuni extrarenale sau renale, în primul caz instalîndu-se ca urmare a generării unor acizi nevolatili în cantităţi superioare celor care pot fi metabolizate şi/sau eliminate din organism, iar în cel de al doilea caz ca rezultat al diminuării masei renale sau al unor tulburări ale mecanismelor tubulare de transport al H^+.

Acidozele metabolice prin cauze extrarenale se produc în diabetul zaharat decompensat, ca urmare a generării de corpi cetonici (acizii acetil-acetic şi β-hidroxibutiric) în cantităţi superioare celor care pot fi metabolizate tisular, sau în diverse afecţiuni însoţite de hipoxie tisulară, în care metabolismul tisular, în anaerobioză relativă, generează acid lactic în cantităţi care depăşesc capacitatea de oxidare şi/sau de convertire în glucoză. Acidoze metabolice se mai instalează şi în intoxicaţiile cu substanţe chimice care se metabolizează în organism în acizi organici, ca de exemplu metanolul care generează acid formic, etilenglicolul care produce acid oxalic, salicilaţii care duc la acumulări de acizi lactic, salicilic şi alţi acizi organici. Menţionăm în sfîrşit administrarea terapeutică excesivă de NH_4Cl. Cît priveşte acidozele metabolice prin pierderi de HCO_3^- acestea au drept cauze pierderile de lichide digestive alcaline prin diaree, fistule intestinale, aspiraţii etc.

Acidozele metabolice de cauză renală sînt consecinţa fie a insuficienţei

renale cronice fie a alterării morfofuncționale a tubilor.

Insuficiențele renale cronice avansate, în care RFG a scăzut sub 25% din normal, se însoțesc constant de acidoză metabolică cu creșterea valorii deficitului anionic chiar în condițiile producerii normale de acizi puternici prin metabolizarea proteinelor (sulfat, fosfat etc.), deoarece rinichiul lezat este incapabil să elimine anionii acestor acizi.

În toate cazurile de insuficiență renală cronică, indiferent de etiologie, s-a evidențiat o corelație între scăderea RFG (apreciată prin *clearance*-ul la creatinină) și pH sanguin. Se remarcă totuși o tendință mai evidentă spre acidoză la bolnavii cu pielonefrită cronică, legată probabil de alterările tubulare care sînt mai frecvente în această nefropatie (11). În insuficiența renală cronică rinichiul poate excreta o urină acidă (pH urinar sub 6, uneori chiar 5,5), dovadă a menținerii capacității de a stabili un gradient de concentrație a H^+ între lichidele extracelulare și lumenul tubular.

Mecanismul principal de producere a acidozelor renale constă în diminuarea excreției de amoniu, rezultat nu al vreunui defect specific al sintezei de NH_3 ci al diminuării numărului de nefroni funcționali, excreția de NH_4^+ pe nefron fiind chiar superioară valorii normale. Aciditatea titrabilă este normală sau doar ușor diminuată, din cauză că excreția de fosfați este normală ca rezultat al hiperfosfatemiei și al hiperparatiroidismului secundar. Reabsorbția de HCO_3^- este crescută, ceea ce dovedește activarea secreției de H^+ la nivelul nefronilor restanți. Deși clasic se consideră că acidoza metabolică din insuficiențele renale cronice este rezultatul scăderii numărului nefronilor funcționali, în timp ce nefronii restanți funcționează normal și chiar sînt suprasolicitați, mai recent s-a dovedit că nici nefronii restanți nu au o funcție normală ci prezintă diverse tulburări ale reabsorbției fosfaților, ale sintezei și excreției de anioni și ale recuperării bicarbonatului.

În insuficiențele renale cronice moderate de orice etiologie (nefrite interstițiale, nefrite care pierd sare etc.), există acidoză metabolică cu deficit anionic în limite normale, ca urmare a creșterii cloremiei. La acești pacienți consecutiv pierderilor de Na^+ împreună cu anioni ai metabolismului endogen, se ajunge la depleții sodate însoțite de diminuări ale volumului lichidelor extracelulare, care stimulează reabsorbția proximală de NaCl, determinînd o acidoză hipercloremică. Asemenea acidoze mai apar și în cazul unor diarei severe, ca rezultat al pierderilor de lichide alcaline intestinale și pancreatice, precum și după ingestia de NH_4Cl și alte săruri acidifiante, sau după administrarea de acetazolamidă prin pierderi crescute urinare de HCO_3^- și, în sfîrșit, în caz de ureterosigmoidostomie după cistectomie totală, consecutiv reabsorbției crescute de Cl^- din intestin, prin schimb cu HCO_3^-.

Acidoze hipercloremice neazotemice, fără deficit anionic și cu pH urinar în general prea ridicat față de gradul acidozei sistemice, se pot produce și ca urmare a unor defecte ale mecanismelor de transport tubular. Localizate la nivelul tubului proximal sau a celui distal, aceste acidoze renale tubulare au mecanisme de producere diferite.

Acidozele renale tubulare distale sau de gradient (tip I) sînt caracterizate prin incapacitatea stabilirii și/sau a menținerii unui gradient adecvat al H^+ din cauza unor alterări funcționale sau organice ale tubului distal, sau a unor defecte ale enzimelor ciclului Krebs care limitează producția energiei necesară schimburilor ionice tubulare (19). Rinichiul normal poate realiza un raport de concentrare a H^+ urină-plasmă de aproximativ 800/1, corespunzător unui pH urinar de 4,7, în timp ce la pacienții cu acidoză renală tubulară distală pH urinar nu

scade sub 6,0, indiferent de gradul acidozei sistemice. Cercetările efectuate la asemenea pacienţi au dus la concluzia că incapacitatea acidifierii urinii este consecinţa alterării secreţiei de H^+, a retrodifuziunii acide sau a ambelor mecanisme (14). Ca urmare a acestui defect, aciditatea titrabilă este limitată de secreţia diminuată de H^+, iar excreţia de amoniu, deşi crescută pentru reacţia relativ alcalină a urinii, este insuficientă pentru eliminarea anionilor acizilor puternici (SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} etc.), care se vor elimina împreună cu Na^+, K^+, Ca^{2+}, provocînd depleţii ale acestor cationi. Consecinţele acestor pierderi ionice vor fi diminuarea volumului lichidelor extracelulare, depleţie potasică, rahitism sau osteomalacie, uneori calculoză renală sau nefrocalcinoză consecutive eliminărilor crescute de calciu şi fosfaţi. Reabsorbţia tubulară proximală a HCO_3^- este normală şi de aceea corectarea acestui tip de acidoză se face prin administrarea unor cantităţi reduse de HCO_3^-, necesare pentru a tampona cei aproximativ 70 mEq H^+ rezultaţi zilnic prin metabolism. Această cantitate minimă de HCO_3^- este dealtfel suficientă pentru a preveni instalarea depleţiei de K^+ şi a demineralizării osoase. Defectul în acidozele renale tubulare distale poate fi congenital, familial, sau poate fi consecinţa unor nefrocalcinoze (determinate de o serie de boli genetice şi metabolice: hipertiroidism, hiperparatiroidism, intoleranţă ereditară la fructoză etc.), a unor nefropatii de cauză imunologică (sindrom Sjögren, lupus eritematos diseminat, sarcoidoză, crioglobulinemie etc.), a anumitor droguri (excesul de vitamină D, amfotericină B etc.), a rinichiului cu medulară spongioasă şi poate a pielonefritelor şi a transplantului renal.

Acidozele renale tubulare proximale sînt caracterizate printr-un defect de reabsorbţie a HCO_3^- la nivelul tubului proximal, ceea ce face ca la nivelul tubului distal să ajungă o cantitate de HCO_3^- superioară capacităţii de reabsorbţie a acestui segment şi, ca urmare a eliminărilor urinare crescute de HCO_3^-, să se instaleze o acidoză hipercloremică sistemică. Cînd se ajunge la diminuarea accentuată a concentraţiei plasmatice a HCO_3^- cantităţile de bicarbonat filtrate glomerular nu mai depăşesc capacitatea de reabsorbţie a tubilor distali şi ca urmare urina poate fi acidifiată maximal (pH $=4,7$), deoarece mecanismele secreţiei de H^+ nu sînt alterate. Administrarea de HCO_3^- nu corectează concentraţia plasmatică scăzută, ci măreşte eliminările urinare de bicarbonat. Pierderile urinare concomitente de Na^+ determină contracţia volumului lichidelor extracelulare, care stimulează descărcarea de aldosteron, şi, în prezenţa unor mari cantităţi de Na^+ ajunse în tubul distal, hormonul mineralocorticoid stimulează secreţia şi eliminările urinare de K^+. Cu timpul se instalează un tablou asemănător celui din acidozele renale tubulare distale, caracterizat prin depleţie de Na^+ şi K^+, demineralizare osoasă prin pierderi urinare de fosfaţi şi acidoză hipercloremică sistemică. Acidozele renale tubulare proximale sînt uneori însoţite de alte defecte tubulare — forma primară şi cea indusă de anumite droguri (sulfamide etc.); alteori sînt asociate altor defecte ale activităţii reabsorbtive (aminoacidurie, glucozurie, fosfaturie), ca de exemplu în deficitul de vitamină D, în tulburările excreţiei proteinelor (sindromul nefrotic, mielomul multiplu), sau în sindromul Fanconi din cadrul unor boli sistemice cu determinism genetic (cistinoza, boala Wilson, intoleranţa la fructoză, tirozinoza, sindromul Lowe) sau instalat consecutiv intoxicaţiilor cu metale grele (uraniu, cadmiu, plumb etc.) sau cu anumite droguri (colestiramină, tetraciclină expirată etc.) (9).

În sfîrşit, menţionăm defectul de acidifiere urinară datorat diminuării producerii de amoniac, în care capaci-

tatea de acidifiere a urinii este prezentă, deoarece nu este alterat mecanismul de secreţie a H^+, dar la oricare pH urinar excreţia de amoniu este inferioară celei normale. În această formă de acidoză metabolică, observată în deficitele aldosteronice şi hiperkaliemie, s-a dovedit că un rol important deţine diminuarea debitului de Na^+ la nivelul tubului distal. Astfel în deficienţele de aldosteron, ca urmare a pierderilor urinare crescute de Na^+, se ajunge la diminuarea volumului lichidelor extracelulare, cu reducerea consecutivă a ratei filtrării glomerulare şi creşterea reabsorbţiei proximale de Na^+, ceea ce are ca rezultat diminuarea cantităţii de Na^+ care ajunge în tubii distali. Consecutiv se produce o alterare a schimburilor de H^+ şi a excreţiei de amoniu, rezultînd o retenţie de H^+ cu acidoză metabolică. Dovada importanţei deficitului de Na^+ la nivelul tubilor distali

În fig. 54 reprodusă după Sabatini şi colab. (14) sînt prezentate mecanismele de producere a acidozelor renale.

Compensarea acidozelor metabolice

Compensarea acidozelor metabolice se face în primul rînd prin fixarea H^+ în exces de către sistemele tampon din lichidele extracelulare şi din celule, ceea ce are ca urmare scăderea concentraţiei HCO_3^- şi a pH plasmatic. De asemenea are loc o eliminare crescută de H^+ prin urina, care are pH foarte acid (excepţie făcînd doar acidozele renale tubulare proximale), aciditate titrabilă crescută şi un bogat conţinut în săruri amoniacale. În plus, prin stimularea chemoreceptorilor periferici, în special a celor sino-carotidieni de către Pco_2 (crescut ca rezultat al reacţiei acizilor nevolatili cu HCO_3^-) precum şi de către creşterea $[H^+]$ plasma-

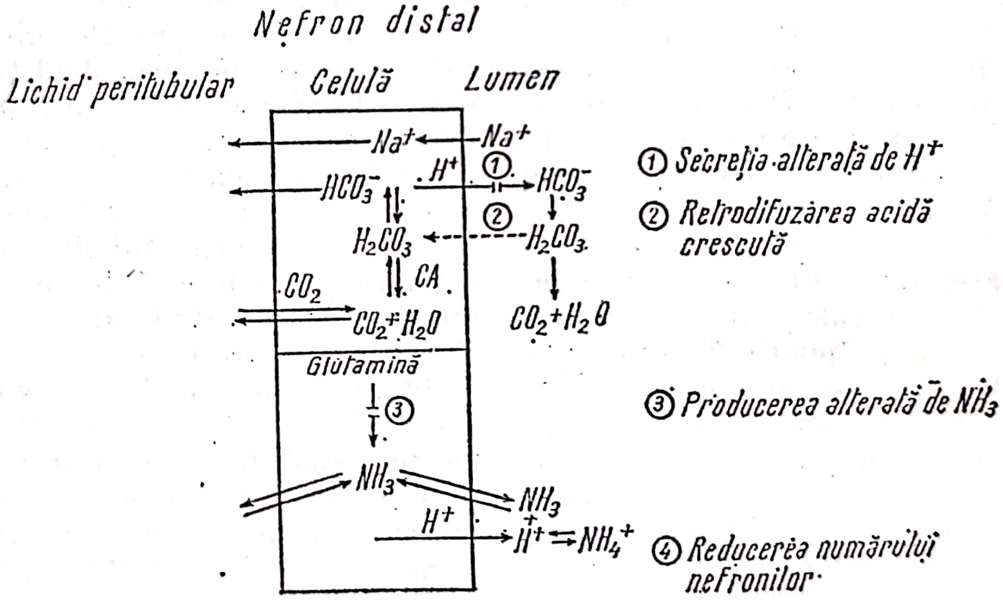


Fig. 54 — Mecanismele instalării acidozei renale (după Sabatini, S., Arruda, J.A. şi Kurtzman, N.A., 1978).

în patogenia acestei acidoze metabolice este adusă de faptul că la şoarecii la care s-a produs această tulburare se obţine corectarea totală prin administrarea de mari cantităţi de sare în alimentaţie (14).

tic, acidozele metabolice determină stimularea promptă a activităţii ventilatorii şi creşterea eliminărilor de CO_2. Compensarea respiratorie a acidozelor metabolice este maximă în primele 24 de ore, pentru fiecare creş-

tere cu un mEq de HCO_3^- fiind de presupus că scade $Paco_2$ cu 1,3 mm Hg. În realitate, dacă nu este asociată și o acidoză respiratorie, $Paco_2$ este mai scăzută, indicînd prezența unei alcaloze respiratorii primare asociată acidozei metabolice. Compensarea ventilatorie tinde să diminueze modificările pH sanguin, dar $Paco_2$ nu poate scădea sub 10 mm Hg și, de aceea, sub acest nivel accentuarea acidozei nu mai poate fi compensată respirator.

În cazurile în care producerea sau aportul de H^+ nu depășesc capacitatea maximă renală de excreție a H^+ (normal 200—250 mEq/24 ore), prin intervenția promptă a acestor mecanisme compensatorii sînt readuse la normal atît valoarea raportului HCO_3^-/H_2CO_3 cît și pH. În cazuri mai grave concentrația plasmatică a acceptorilor de H^+ scade progresiv și o parte din excesul de H^+ va fi tamponat în celule, în special în oase și țesutul conjunctiv și o parte va fi eliminat în fecale. Dacă nici prin aceste mecanisme nu se poate elimina sau tampona excesul de H^+ acidoza se agravează progresiv și se ajunge la moarte.

Alcalozele metabolice

Alcalozele metabolice se produc prin acumulare de HCO_3^- sau prin pierderi de acizi nevolatili din lichidele extracelulare și sînt mai rare și mai puțin grave decît acidozele metabolice. După cum s-a menționat anterior, rinichii elimină zilnic prin urină 60—100 m EqH^+ și pentru fiecare mEq H^+ excretat în urină se reabsoarbe un mEq HCO_3^- care se adaugă în lichidele extracelulare. De aceea, pentru a se produce alcaloză metabolică este necesară fie administrarea unor mari cantități de substanțe alcaline, fie creșterea excesivă, cel puțin temporară, a excreției urinare de acizi, care determină la rîndul ei stimularea reabsorbției de HCO_3^- și creșterea concentrației sale plasmatice. Dar excesul de HCO_3^- administrat sau generat tubular nu poate determina instalarea unei alcaloze metabolice decît dacă sînt prezente fie anumite modificări sistemice care stimulează retenția de Na^+(și consecutiv de HCO_3^-), fie leziuni tubulare renale.

Cauzele alcalozelor metabolice pot fi de asemenea extrarenale și renale, uneori cauza declanșatoare acționînd doar tranzitoriu și determinînd o serie de tulburări care contribuie la întreținerea alcalozei.

Alcalozele metabolice prin cauze extrarenale pot fi consecința administrării unor mari cantități de alcali sau a pierderilor de HCl.

Ingestia prafurilor alcaline, utilizată pînă nu de mult pe scară largă în tratamentul ulcerelor peptice, numai rareori provoca alcaloze severe, deși se administrau zilnic 40—60 g $NaHCO_3$, carbonat de calciu, lapte etc., deoarece rinichiul elimina prompt excesul de HCO_3^- de îndată ce era sistată administrarea, cu condiția să nu se fi instalat diminuarea volumului lichidelor extracelulare sau depleția potasică. Terapia alcalinizantă intensă determina obișnuit depleție de K^+, iar excesul de calciu, în condițiile alcalinității lichidelor extracelulare și a urinii, provoca calculoză renală, nefrocalcinoză și leziuni nefronice — sindromul lapte-alcaline. În insuficiențele renale, însă, chiar dozele mult mai mici de $NaHCO_3$ pot provoca alcaloze metabolice, din cauza diminuării capacității renale de a elimina un surplus de Na^+ (și de HCO_3^-).

Pierderile de suc gastric prin vărsături, fistule sau aspirație reprezintă o cauză mai frecventă de alcaloză metabolică, sucul gastric conținînd aproximativ 150 mEq HCl/l. Un pacient care pierde pe oră 250 ml suc gastric va pierde 40 mEq HCl și pentru fiecare mEq de HCl pierdut se va adăuga un mEq de HCO_3^- în lichidele extracelulare, în cazuri grave (sindromul Zol-

linger-Ellison) putîndu-se ajunge pînă la un cîştig de 1 000 mEq HCO_3^- pe zi. Pierderile de suc gastric influenţează mai puţin concentraţiile plasmatice ale Na^+ şi K^+, deoarece aceşti cationi se găsesc în cantităţi reduse în sucul gastric (Na^+ în medie 20 mEq/l, iar K^+ în medie 10 mEq/l). Creşterea concentraţiei plasmatice a HCO_3^- peste capacitatea maximă de reabsorbţie a tubilor proximali face ca în stadii iniţiale o cantitate crescută de bicarbonat să ajungă în tubii distali şi apoi în urină sub formă de $NaHCO_3$, împreună cu o cantitate corespunzătoare de apă şi cu o cantitate crescută de K^+, care a fost schimbat tubular cu Na^+. Pierderile urinare de apă şi Na^+ au ca rezultat diminuarea volumului lichidelor extracelulare, care, pe de o parte, va stimula reabsorbţia tubulară de HCO_3^-, menţinînd şi agravînd alcaloza şi diminuînd cantitatea de HCO_3^- care ajunge în tubii distali şi, pe de altă parte, va creşte secreţia de aldosteron, care va activa schimburile $Na^+—K^+$ în tubii distali, mărind excreţia urinară de K^+ şi diminuînd kaliemia. Diminuarea progresivă a excreţiei urinare de HCO_3^- şi Na^+ este urmată de scăderea pH şi a concentraţiei Na^+ urinar, depleţia de K^+ inhibă ulterior secreţia de aldosteron, iar hipokaliemia va stimula suplimentar concentraţia proximală a bicarbonatului. În cazul pierderilor prelungite de HCl concentraţia plasmatică a HCO_3^- şi pH sînt crescute, iar în urină Na^+, Cl^- şi HCO_3^- sînt scăzute.

Alcalozele metabolice de cauze renale se instalează în condiţiile în care secreţia de H^+ este stimulată şi la nivelul tubului distal există o cantitate adecvată de Na^+, care să poată fi schimbată cu H^+. Dintre aceste condiţii vom menţiona cîteva mai frecvent întîlnite în practică.

Excesul de corticosteroizi, prezent în boala Cushing, adenomul adrenalian, hipertensiunea malignă, stenoza arterei renale, sindromul adrenogenital şi, mai ales, administrarea prelungită şi intensă de steroizi adrenocorticali, provoacă constant alcaloze metabolice. Administrarea de doze mari de aldosteron măreşte reabsorbţia de Na^+ în tubii distali, stimulînd concomitent excreţia de K^+, iar Na^+ reţinut în exces măreşte volumul lichidelor extracelulare şi deprimă reabsorbţia Na^+ în segmentul proximal, astfel ajungînd în segmentul distal cantităţi mai mari de Na^+, care vor fi schimbate cu K^+ şi H^+. Se instalează o alcaloză metabolică cu depleţie potasică, care se autoîntreţine apoi, deoarece depleţia de K^+, în prezenţa excesului de aldosteron, stimulează secreţia şi excreţia acidă, iar excesul de aldosteron, în condiţiile depleţiei potasice, activează acidifierea urinii. Cercetările experimentale au dovedit că pentru a se produce alcaloză metabolică de origine renală este necesară asocierea hiperaldosteronismului cu hipokaliemie (8). Astfel, după ce s-a provocat la cîini alcaloză metabolică, prin administrarea de DOCA şi o răşină schimbătoare de K^+, animalele fiind menţinute pe un regim care conţinea atît NaCl cît şi $NaHCO_3$, s-a constatat că suprimarea administrării de DOCA a provocat dispariţia rapidă a alcalozei, deşi hipokaliemia persista. Pentru a se instala din nou alcaloză a fost nevoie de doze foarte mari de DOCA, iar după reinstalarea alcalozei înlocuirea $NaHCO_3$ cu $KHCO_3$ a corectat atît hipokaliemia cît şi alcaloza, cu toate că se continua administrarea de doze mari de DOCA. Menţinerea alcalozei produsă de corticosteroizi se datorează creşterii reabsorbţiei de HCO_3^- la nivel proximal sub influenţa depleţiei potasice şi la nivel distal datorită excesului de aldosteron. Probabil că predomină mecanismul distal, deoarece depleţia potasică şi expansiunea volumului lichidelor extra-

celulare exercită efecte inverse asupra reabsorbţiei proximale a HCO_3^-.

Corectarea alcalozei metabolice, datorată excesului de aldosteron şi depleţiei potasice consecutive, se poate realiza obişnuit prin expandarea volumului lichidelor extracelulare prin soluţii saline. Rareori carenţa de potasiu este atît de intensă încît expandarea volumului nu poate corecta alcaloza metabolică şi este necesară administrarea de potasiu.

Sindromul Bartter se însoţeşte de asemenea de alcaloză metabolică, consecutivă pierderilor urinare de sare, datorită unui defect al reabsorbţiei Cl^- în ansa Henle. Probabil că este alterată şi reabsorbţia K^+, deoarece la aceşti bolnavi există o severă hipokaliemie care nu este corectată prin adrenalectomie. Alcaloza din sindromul Bartter se instalează deci, ca şi cea prin exces de corticosteroizi, datorită hiperaldosteronismului provocat de diminuarea volumului lichidelor extracelulare consecutivă pierderilor urinare de sare şi hipokaliemiei şi se menţine apoi datorită reabsorbţiei crescute de HCO_3^-, atît la nivel proximal cît şi distal.

Hipercapnia cronică provoacă alcaloză metabolică prin stimularea concomitentă a excreţiei de H^+ şi Cl^- şi a reabsorbţiei de HCO_3^-. După reducerea la normal a $Paco_2$ are loc o retenţie de Cl^- şi o excreţie crescută de HCO_3^-, iar dacă se menţine o dietă hiposodată sau se administrează diuretice se ajunge la o alcaloză metabolică posthipercapnică, deoarece reabsorbţia proximală a HCO_3^- se menţine ridicată. Corectarea acestui tip etiopatogenic de alcaloză metabolică se face prin readucerea la normal a volumului lichidelor extracelulare şi a volemiei prin administrarea de soluţii saline, excepţie făcînd doar hipovolemia relativă din insuficienţa cardiacă congestivă, care se va corecta prin tratarea insuficienţei cardiace, administrarea de sare fiind contraindicată.

Administrarea de diuretice provoacă obişnuit alcaloză metabolică. Astfel diureticele mercuriale organice, utilizate încă în tratamentul stărilor edematoase, ca urmare a creşterii cantităţii de Na^+ în segmentul distal al nefronului şi a reabsorbţiei sale crescute, stimulează eliminările urinare de K^+, H^+ şi NH_4^+ şi provoacă alcaloză metabolică cu depleţie potasică. Alte diuretice (tiazidele, acidul etacrinic, furosemidul) produc alcaloză metabolică consecutiv depleţiei potasice şi hiperaldosteronismului secundar şi, odată instalată, alcaloza este menţinută de diminuarea volumului lichidelor extracelulare şi de depleţia de K^+. Cercetări recente (1) (13) sugerează că acidul etacrinic şi furosemidul ar acţiona în special la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle inhibînd reabsorbţia Cl^- şi a Na^+, consecutiv eliminîndu-se prin urină cantităţi crescute de Cl^- şi Na^+, dar nu şi de HCO_3^-, deoarece reabsorbţia acestui ion în ansa Henle este redusă. Dar administrarea de furosemid la cîini adrenalectomizaţi, menţinuţi pe doze de întreţinere de dexametazonă şi DOCA, nu a provocat alcaloză metabolică, în timp ce atunci cînd volumul lichidelor extracelulare era scăzut şi se administrau mari cantităţi de DOCA s-a instalat alcaloza. Se pare deci că pentru a se produce alcaloză metabolică prin diuretice de tip furosemid este necesară diminuarea volumului lichidelor extracelulare prin excreţie urinară acidă excesivă.

Revenirea la o dietă normală cu un conţinut glucidic ridicat după o perioadă de inaniţie este însoţită de asemenea de alcaloză metabolică. S-a constatat că în prima săptămînă de inaniţie reabsorbţia de HCO_3^- este scăzută şi bilanţul Na^+ este negativ, iar în săptămînile 2—3, cînd bilanţul Na^+ se

pozitivează, crește și reabsorbția de HCO_3^- fără a se instala însă o alcaloză metabolică. După administrarea de glucoză reabsorbția de HCO_3^- crește suplimentar și se instalează alcaloza, care se menține apoi datorită volumului diminuat al lichidelor extracelulare și efectului stimulant al glucozei asupra reabsorbției de HCO_3^-.

Hipoparatiroidismul și hipercalcemia se însoțesc de asemenea de alcaloze metabolice. Hormonul paratiroidian diminuă reabsorbția tubulară de HCO_3^- mărind eliminările urinare, iar absența hormonului provoacă creșterea reabsorbției de HCO_3^-, cu alcaloză metabolică consecutivă. Cît privește hipercalcemia — o cauză mai frecventă de alcaloză metabolică — provoacă această tulburare de asemenea prin activarea reabsorbției tubulare de HCO_3^-, fie secundar diminuării secreției de parathormon, fie prin efect direct. Aceste efecte explică menținerea alcalozei metabolice, dar nu și debutul ei, care pare a fi consecința excreției acide crescute, ce se instalează în insuficiențele paratiroidiene, iar în cazul hipercalcemiei este atribuită capacității crescute de tamponare a scheletului, consecutivă distrugerii osoase sau a unui *turnover* osos intensificat (3) (18).

Alcaloza congenitală cu diaree este o tulburare rară caracterizată prin hipocloremie datorită pierderilor mari de Cl^- prin scaun, în timp ce Cl^- este absent din urină. În diverse alte tipuri etiopatogenice de diaree suma concentrațiilor Na^+ și K^+ din scaun este mai mare decît concentrația Cl^-, în schimb în alcaloza congenitală cu diaree situația este inversată. Afecțiunea este consecința unui defect al pompei ileale Cl^-—HCO_3^-, care transportă Cl^- contra unui gradient electric, ceea ce are ca urmare pierderea de Cl^- și H^+ prin scaun și instalarea unei alcaloze metabolice.

Compensarea alcalozelor metabolice

Compensarea alcalozelor metabolice se realizează prin mobilizarea mecanismelor pulmonare și mai ales a celor renale. Hipoventilația, negată de unii autori, este foarte net demonstrată în cercetări experimentale. În schimb la om, la care alcalozele metabolice sînt obișnuit puțin severe, compensarea prin hipoventilație este întotdeauna insuficientă. Rolul principal în compensare revine mecanismelor renale, rinichii putînd elimina zilnic 200—250 mEq HCO_3^-, recuperînd, prin schimb cu Na^+ și K^+, mari cantități de H^+. Aceste mecanisme extrem de eficiente previn sau corectează cu ușurință alcaloza metabolică, cu condiția să nu fie alterată excreția urinară a Na^+, deoarece în condițiile deficitului de Na^+ alcaloza este gravă pentru că HCO_3^- se poate elimina prin urină numai cuplat cu Na^+ sau cu K^+.

Pierderile urinare de K^+ agravează alcaloza pentru că efluxul de K^+ din celule este însoțit de un influx de Na^+ și H^+, iar depleția de K^+, cu scădere concomitentă a concentrației K^+ în filtratul glomerular, determină intrarea în funcție a schimbului Na^+—K^+ cu pierderi concomitente de H^+ și acidurie „paradoxală".

Corectarea alcalozelor metabolice la bolnavii cu funcții renale intrinseci normale se face cel mai bine prin administrare de soluții saline, care aduc atît Na^+ necesar excreției HCO_3^- cît și Cl^- care înlocuiește HCO_3^- din lichidele extracelulare pe măsură ce acesta se elimină. Deoarece alcaloza metabolică se însoțește aproape constant de depleție potasică va trebui să se administreze și o sare de K^+, preferabil KCl.

Bibliografie selectivă

1. BURG, M., GREEN J. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 224, 659.
2. COHEN, J.J., HULTER, H.N., SMITHLINE, N. şi colab. — *J. clin. Invest.*, 1976, 58, 1 201.
3. CRUMB, C.K., MARTINEZ-MALDONADO, M., EKNOYAN, G. şi colab. — *J. clin. Invest.*, 1974, 54, 1 287.
4. GROSS, J.B., KOKKO, J.P. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 82.
5. KARLINSKY, M.L., SAGER, D.S., KURTZMAN, N.A. şi colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, 227, 1 226.
6. KURTZMAN, N.A. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 586.
7. KURTZMAN, N.A., WHITE, M.G., ROGERS, P.W. — *Metabolism*, 1973, 22, 481.
8. KURTZMAN, N.A., WHITE, M.G., ROGERS, P.W. — *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 702.
9. LEAF, A., COTRAN, R.S. — Renal Pathophysiology, Oxford University Press, New York, 1976.
10. LUKE, R.G. — *J. clin. Invest.*, 1974, 51, 1 329.
11. MINCU, I., IONESCU-TÎRGOVIŞTE, C. — Echilibrul acido-bazic, Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1978, p. 245.
12. PITTS, R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, cap. 10 şi 11, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1974.
13. ROCHA, A.S., KOKKO, J.P. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 612.
14. SABATINI, S., ARRUDO, J.A., KURTZMAN, N.A. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1978, 62, 1 223.
15. SCHWARTZ, W.B., VAN YPERSELE DE STRIHOU, C., KASSIRER, J.P. — *New Engl. J. Med.*, 1968, 279, 630.
16. SWAN, R.C., PITTS, R.F. — *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 205.
17. SWAN, R.C., AXELROD, D.R., SCIP, M., PITTS, R.F. — *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 1 795.
18. TEODORESCU EXARCU I. — Fiziopatologia metabolismelor (I), Litografia I.M.F. Bucureşti, 1976, p. 166.
19. YAFFE, B.J., CRAIG, J.M., FELLERS. F.X. — *Amer. J. Med.*, 1960, 29, 168.

Aspecte generale.

Diureza, respectiv creşterea fluxului urinar, poate fi determinată de diferiţi factori care modifică, direct sau indirect, mecanismele de reglare a activităţii excretorii renale. Factori fiziologici, cum ar fi mai ales ingestia de apă, determină o creştere a diurezei a cărei semnificaţie este menţinerea constantă a echilibrului hidro-electrolitic. Ingestia de apă determină o mărire a volumului urinar corespunzătoare cu volumul de apă ingerat. Urina este diluată, respectiv eliminarea de electroliţi şi alţi constituenţi ai urinii este puţin sau de loc modificată.

O importanţă deosebită, mai ales sub aspect clinicoterapeutic, o au substanţele diuretice care permit o creştere a volumului urinar şi în special o creştere a eliminării diferitelor substanţe.

În funcţie de eliminarea de apă sau de electroliţi (în special sodiu) diureticele se împart în diuretice apoase şi saluretice (sau natriuretice). Natriureticele sînt cele mai importante, putînd să corecteze o retenţie hidro-salină, respectiv, să mobilizeze lichidul de edem. Diureticele apoase nu pot reduce edemele, însă administrarea lor, în afara retenţiilor hidrice, determină un flux urinar crescut, util ca tratament adjuvant în intoxicaţii, litiază sau în infecţii renale. Spre exemplu administrarea de apă, oral sau parenteral (soluţii saline sau glucozate), produce o diureză utilă în astfel de scopuri.

În funcţie de eliminarea de potasiu se pot deosebi 2 tipuri de diuretice: a) unele care, pe lîngă eliminarea crescută de sodiu, produc şi creşterea eliminării de potasiu (tiazide, furosemid, acid etacrinic) şi b) diuretice care măresc, ca şi primele, eliminarea de sodiu, dar determină scăderea eliminării de potasiu (spironolactonă, triamteren).

Diureticele sînt utilizate terapeutic în 3 scopuri principale:

a) creşterea eliminării de apă şi electroliţi (mai ales sodiu) în condiţii de retenţie produsă prin diferite cauze (insuficienţă cardiacă, renală, ciroză etc.);

b) efect antihipertensiv produs prin reducerea volemiei şi mai ales prin alte mecanisme;

c) creşterea ratei de eliminare a unor substanţe în diferite intoxicaţii.

Pe lîngă aceste utilizări diureticele mai au şi alte indicaţii secundare, care vor fi menţionate la fiecare grupă de substanţe.

În afară de diuretice creşterea diurezei se poate produce şi prin alte medicamente care, prin diferite mecanisme, duc la mobilizarea excesului de lichid tisular. De exemplu, în insuficienţa cardiacă congestivă însoţită de edeme administrarea de cardiotonice determină creşterea forţei de contrac-

ție a miocardului, creșterea debitului cardiac și în consecință restabilirea unor condiiii hemodinamice normale, sau aproape normale. Astfel, cauza care a determinat retenția hidro-salină este înlăturată, diureza crește și edemele dispar. Cardiotonicele nu pot fi considerate substanțe diuretice, efectul lor diuretic fiind secundar corectării tulburării circulatorii; efectul diuretic al acestor substanțe este absent în condiții normale sau în retenții hidro-saline de alte cauze.

Hormonii tiroidieni, administrați în insuficiența tiroidiană, determină de asemenea un efect diuretic prin reducerea inbibiției tisulare produsă de deficitul endocrin.

Diferiți factori nemedicamentoși (dietă, repaus etc.) pot determina un efect diuretic. În sens larg se pot deosebi astfel o serie de măsuri terapeutice care au indirect efect diuretic și în sens restrîns o serie de medicamente care, prin acțiune directă, predominantă asupra rinichiului, determină efectul diuretic. Toate aceste aspecte trebuie considerate din punct de vedere clinic.

Intensitatea efectului diuretic este dependentă în general de tipul diureticului, tipul și importanța retenției hidro-saline. Există astfel diuretice foarte active (furosemid) sau puțin active (clorura de amoniu ș.a.). Acțiunea diuretică este mai marcată în cazul unor retenții hidro-saline importante. De asemenea intensitatea acțiunii este mult mai mare în cazul în care se administrează un diuretic adecvat mecanismului fiziopatologic care a determinat retenția hidro-salină. Spre exemplu spironolactona sau triamterenul sînt active în condiții de retenție prin hiperaldosteronism, avînd însă efecte reduse în alte situații.

Pentru multe substanțe diuretice se observă o reducere treptată a efectului (autolimitare) în cazul administrărilor repetate. Acest fenomen se explică prin declanșarea unor mecanisme fiziologice compensatoare determinate de modificările metabolice produse prin diureză. Spre exemplu în cazul administrării repetate de clorură de amoniu sau de acetazolamidă, efectul diuretic este însoțit de acidoză, iar aceasta pe măsură ce se accentuează, determină compensator reducerea diurezei. În cazul diureticelor mercuriale reducerea efectului diuretic este urmarea unei alcaloze. Corectarea sau prevenirea alcalozei, prin asocierea unui acidifiant cu un diuretic mercurial, împiedică autolimitarea efectului acestuia.

Cu toate că în cazul diureticelor moderne, foarte active, nu întîlnim astfel de modificări metabolice importante, care să determine o autolimitare rapidă a efectului, se pot observa uneori reduceri în intensitatea acestuia în caz de administrări repetate pe perioade lungi de timp. Spre exemplu, administrarea repetată de tiazide, furosemid sau acid etacrinic poate fi urmată de scăderea efectului diuretic, datorită unui hiperaldosteronism secundar. În astfel de situații creșterea dozei determină creșteri modeste de efect sau nici o modificare. Există astfel riscul unor efecte toxice prin doze mari și în același timp privarea bolnavului de un efect diuretic util sau absolut necesar. În aceste condiții asocierea cu spironolactonă sau triamteren restabilește diureza, corectînd hiperaldosteronismul secundar determinat de saluretice.

Utilizarea inadecvată a diureticelor poate determina reacții adverse de diferite grade, mergînd în unele situații la accidente terapeutice majore. Evitarea acestora se poate face numai printr-o bună cunoaștere a efectelor, a mecanismelor de acțiune a substanței diuretice, a potențialului său toxic, ca și printr-o bună cunoaștere a patogeniei edemului și a diferitelor deficiențe funcționale prezentate de bolnav. În acest sens este de reținut în primul rînd toxicitatea atît renală cît și generală a diureticelor mercuriale,

astăzi practic părăsite. De asemenea este importantă toxicitatea tiazidelor în condiţii de suferinţă renală, toxicitatea acustică a acidului etacrinic, nefrotoxicitatea asocierii furosemid + gentamicină, mai ales în condiţii de insuficienţă renală etc.

Un risc terapeutic deosebit este reprezentat de posibilitatea producerii unui dezechilibru hidro-mineral în cazul unui efect diuretic intens prin administrarea de diuretice active în doze mari, spre exemplu deshidratare marcată după furosemid. Tiazidele şi furosemidul oferă riscul hipopotasemiei, mai ales în cazul utilizării repetate (zilnice), în doze mari, în condiţii de pierdere de potasiu şi prin alte cauze (vărsături, corticoterapie intensivă etc.), asociate cu un aport redus. De aceea utilizarea acestor diuretice se va face numai în condiţiile asigurării unui aport de potasiu corespunzător eliminării.

Spironolactona şi triamterenul, spre deosebire de saluretice, prezintă riscul unei hiperpotasemii, favorizată eventual de o insuficienţă renală şi/sau un aport excesiv, inadecvat de potasiu.

Dacă diureticele moderne, în special furosemidul, se caracterizează printr-o toxicitate foarte redusă comparativ cu substanţele utilizate anterior (mai ales compuşii organomercuriali), ele oferă totuşi riscuri terapeutice, uneori deosebit de importante, ca urmare a efectului diuretic intens, respectiv a perturbărilor hidro-electrolitice marcate. Nu sînt de neglijat şi alte reacţii adverse posibile ca: hiperuricemia, efectul diabetogen, manifestări alergice ş.a.

Mecanisme şi locuri de acţiune

În principiu acţiunea diuretică se produce prin 3 mecanisme esenţiale: reducerea reabsorbţiei tubulare a apei şi electroliţilor, creşterea filtratului glomerular şi mobilizarea apei tisulare, ca urmare a corectării unor perturbări metabolice.

a) Reducerea reabsorbţiei tubulare este principalul mecanism caracteristic diferitelor substanţe diuretice. Mecanismul prin care se produce aceasta şi topografia nefronică, diferă de la substanţă la substanţă. Astfel unele mecanisme sînt simple, spre exemplu fenomene de osmoză tubulară, iar altele complicate, interesînd procesele de transport activ la nivelul tubilor proximali sau distali. În sfîrşit, unele diuretice modifică reabsorbţia tubulară prin influenţarea unor factori umorali (aldosteron sau hormon antidiuretic).

Locul de acţiune la nivelul nefronului este diferit. Majoritatea diureticelor acţionează la mai multe niveluri ale nefronului, avînd însă predominanţă pe un anumit segment (8,9). Astfel asupra tubului contort proximal acţionează diureticele osmotice, acetazolamida, furosemidul şi acidul etacrinic. La nivelul ansei ascendente acţionează furosemidul, acidul etacrinic şi tiazidele, iar la nivelul tubului distal acţionează spironolactona, triamterenul şi acetazolamida. Principalele locuri şi mecanisme de acţiune la nivelul nefronului sînt prezentate schematic în figura 55.

Din cele de mai sus rezultă că unele diuretice acţionează limitat numai asupra unei porţiuni din nefron, în timp ce altele influenţează majoritatea segmentelor nefronului (furosemid).

Mecanismul intim de acţiune la nivel celular, prin care este diminuată reabsorbţia, este de asemenea deosebit între diferitele grupe de diuretice. Spre exemplu, acetazolamida acţionează prin inhibarea anhidrazei carbonice, spironolactona competitiv faţă de aldosteron etc. Aceste aspecte particulare sînt prezentate în amănunt la fiecare grup de diuretice.

b) Creşterea filtratului glomerular este un mecanism puţin important în explicarea efectului substanţelor diu-

retice. Ele participă în mică măsură la efectul xantinelor. Are importanță deosebită însă în cazul efectului diuretic produs de substanțele cardiotonice administrate în condiții de insuficiență cardiacă congestivă.

c) Mobilizarea apei tisulare, ca urmare a corectării unor perturbări metabolice este întîlnită în special la hipotiroidienii cărora li se administrează hormoni tiroidieni.

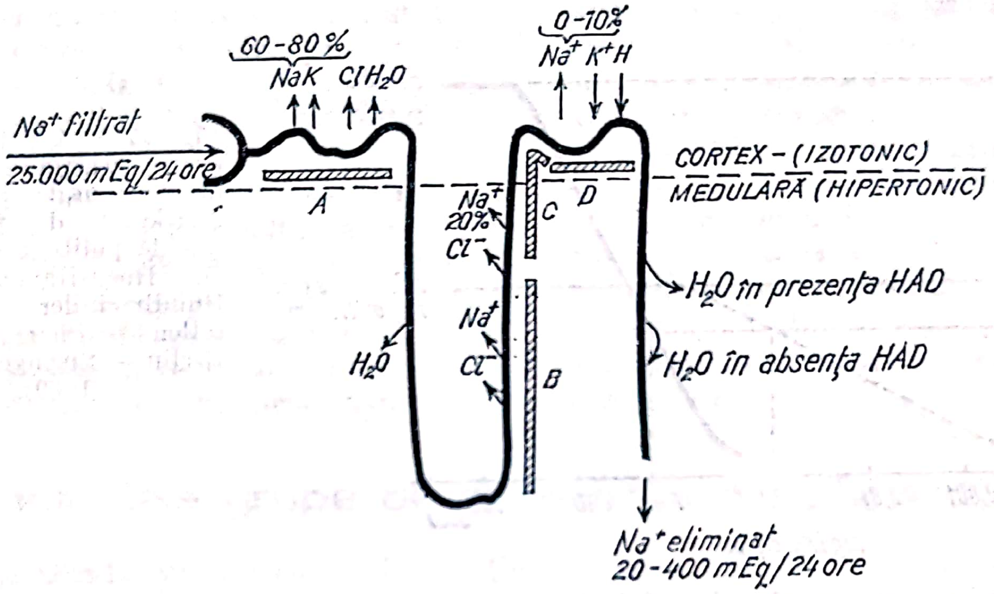


Fig. 55 — Locurile de reabsorbție a sodiului (procentele indică fracțiunea reabsorbită din sodiul filtrat) și principalele locuri de acțiune ale substanțelor diuretice.

A — Tub contort proximal reabsorbție izotonică de sodiu și apă. Acționează: manitolul, glucoza, acetazolamida, furosemidul, acidul etacrinic. *B* — Segment intermediar al ramurii ascendente a ansei Henle. Acționează: furosemidul, acidul etacrinic. *C* — Segment de diluție. Partea corticală a ramurii ascendente a ansei Henle și partea dreaptă a tubului distal. Reabsorbția de sodiu fără apă, urina devine hipotonă. Acționează: tiazida, furosemidul, acidul etacrinic. *D* — Tub contort distal, reabsorbție de sodiu în schimb cu potasiu și H+, mecanisme controlate de aldosteron. Acționează: spironolactona, triamteren acetazolamida.

În funcție de mecanism și locul de acțiune substanțele diuretice influențează diferit eliminarea de apă și electroliți, respectiv, determină efecte terapeutice variate ca intensitate. De asemenea reacțiile adverse sînt și ele condiționate în mare măsură de mecanismul și locul de acțiune. Tot în legătură cu mecanismul de acțiune este și mărimea efectului saluretic, acesta fiind intens în cazul tiazidelor și al furosemidului și foarte redus în cazul celorlalte diuretice (osmotice, acidifiante).

Efectul saluretic este una dintre cele mai importante caracteristici sub aspectul utilității terapeutice. De aceea considerarea eficacității unui diuretic se face atît în legătură cu cantitatea de urină eliminată, cît mai ales cu cantitatea de sodiu eliminată. Aprecierea efectului saluretic prin curba doză-răspuns prezintă 3 caracteristici esențiale prin care se poate defini un diuretic (4) (fig. 56.):

a) *Plafonarea efectului saluretic* de la o anumită doză în sus; peste această doză efectul saluretic nu mai crește, în schimb pot apare manifestări toxice.

b) *Doza minimă terapeutică:* intensitatea efectului saluretic se exprimă prin doza necesară producerii unui anumit efect. Spre exemplu se poate obține același efect saluretic cu o doză de peste 10 ori mai mică de politiazidă, comparativ cu cea de furosemid. Se poate considera astfel că politiazida este de 10 ori mai activă decît furosemidul. Terapeutic deci se va utiliza o doză de 10 ori mai mică de poli-

tiazidă. Aparent acest fapt ar prezenta un avantaj, practic însă avantajul nu există datorită toxicităţii reduse a acestor droguri. Astfel, spre exemplu, o doză de 10 ori mai mare de furosemid nu expune la riscuri.

saluretice ale politiazidei se manifestă la doze mai mici comparativ cu furosemidul. Această acţiune saluretică maximă este principalul criteriu de furosemidul determină un efect saluretic maxim aproximativ dublu faţă

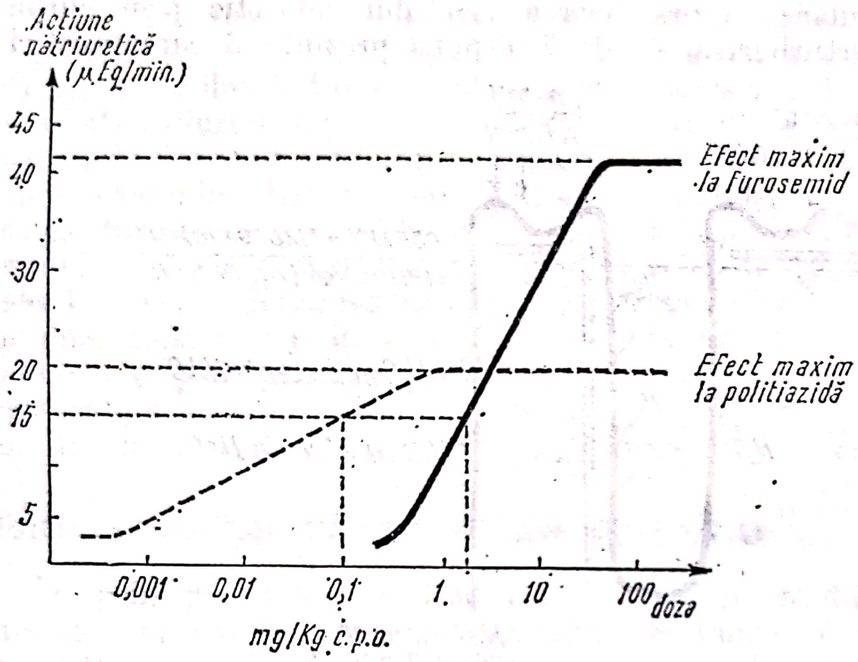


Fig. 56 — Efectul natriuretic (μEq/min.) produs de doze orale progresive (mg/kg.c), de furosemid sau de politiazidă (Peters, G., Roch-Ramch, F. — Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin — Springer Verlag, 1969).

c) *Acţiunea maximă saluretică*: comparînd efectul saluretic maxim între diferite substanţe diuretice se constată că acesta poate fi diferit. Spre exemplu de politiazidă, cu toate că efectele apreciere a utilităţii terapeutice. În acest sens furosemidul este un diuretic cu *„plafon ridicat“* faţă de alte diuretice, fapt care explică valoarea sa clinică deosebită.

Durata acţiunii diuretice

Durata acţiunii diuretice este o caracteristică mai importantă, comparativ cu intensitatea efectului, exprimată prin doza minimă terapeutică. Diureticele cu acţiune prelungită, asociată eventual şi cu un plafon ridicat al efectului saluretic oferă avantaje clinice, atît prin eficacitatea ridicată şi prelungită, cît şi prin comoditatea administrării.

În funcţie de durata de acţiune se deosebesc următoarele grupe de diuretice:

— durată de acţiune scurtă (8—12 ore): clorotiazidă, hidroclorotiazidă, butiazidă, benztiazidă, hidroflumetiazidă;

— durată de acţiune medie (12—24 de ore): clorexolonă, ambusid, metilclotiazidă, acid tenilic, indapamină;

— durată de acţiune lungă: politiazida (30 de ore), clopamida (36 de ore) şi clortalidona (72 de ore).

Metode de cercetare a substanţelor diuretice

În ultimii ani s-au imaginat metode noi de localizare a efectului diuretic la nivelul nefronului, cum sînt diferite tipuri de *clearance-uri*, microanaliza sec-

vențială a urinii tubulare obținută prin micropuncții sau prin metoda *„stop flow"* ca și diferite tehnici *in vitro*. (1, 2, 5).

Clearance-ul *renal*. Metoda de elecție pentru estimarea filtrării glomerulare este *clearance*-ul la inulină, care prezintă însă inconvenientul că necesită administrare intravenoasă sub formă de perfuzie. Se folosește de obicei *clearance*-ul la creatinina endogenă, care are avantajul că este mai simplu însă este mai puțin exact.

Microanaliza secvențială prin micropuncție permite recoltarea de probe de lichid dintr-un singur tub renal, folosind micropipete. Este o metodă experimentală prin care pot fi examinați numai nefronii superficiali, nu și cei situați în profunzime. Prin această metodă se poate evalua modificarea raportului de concentrare a inulinei în lichidul tubular față de plasmă sub acțiunea diferitelor diuretice. Metoda permite astfel evaluarea reabsorbției tubulare la diferite niveluri ale nefronului.

Metoda „stop flow" experimentală constă în cateterizarea ureterului, după producerea unei diureze osmotice prin manitol administrat intravenos, urmată de determinări ale conținutului urinii recoltate prin cateter. Apoi se oprește scurgerea urinii prin pensarea cateterului și după 3—6 minute se deschide cateterul și se recoltează probe fracționate de urină. Compoziția acestor probe furnizează indicații asupra funcției diferitelor segmente ale nefronului.

Principalele grupe de substanțe diuretice

Diureticele sînt prezentate în funcție de mecanismul principal de acțiune. Cu toate că unele grupe de substanțe nu mai au importanță practică terapeutică, spre exemplu derivații mercuriali, prezentarea lor în acest capitol s-a făcut numai pentru a permite o comparație a mecanismelor de acțiune și a efectelor diuretice.

Diuretice mercuriale

Diuretice mercuriale au fost cele mai active diuretice utilizate în terapeutică în urmă cu 30 de ani. Datorită efectelor toxice renale și sistemice, ca și a apariției de noi substanțe mai active, utilizarea lor a fost limitată (odată cu introducerea în terapeutică a tiazidelor) și apoi părăsită (după apariția furosemidului). Aceste diuretice sînt compuși organomercuriali caracterizați prin gruparea mercuripropil:

$$\begin{array}{l} R - CH_2 - \underset{\displaystyle |}{CH} - CH_2 - Hg - X. \\ \qquad\qquad\;\; O - Y \end{array}$$

Radicalul R condiționează efectul diuretic, Y influențează într-o măsură mai redusă efectul, iar X, care de obicei este teofilina, potențează efectul. În cazul în care X este OH sau Cl se obține o toleranță locală mai bună și o toxicitate renală mai mică.

Mercurialele influențează enzimele mitocondriale din celulele tubilor proximali, legîndu-se de grupările sulfhidril care intră în compoziția acestor enzime, cu formarea de mercaptide, realizînd astfel blocarea sistemului de transport al ionilor. Succindehidrogenaza este principalul sistem enzimatic influențat. Dovada acestui mecanism de blocare a grupărilor sulfhidril este faptul că acțiunea diuretică poate fi antagonizată de dimercaptopropanol, substanță care blochează atomul de Hg al diureticului. Studii cu mercuriale marcate radioactiv au demonstrat fixarea acestor substanțe la nivelul proteinelor celulare din tubii renali.

Ca urmare a acestui mecanism de acțiune, mercurialele produc la nivelul

tubului proximal modificări complexe care, în final, se caracterizează prin eliminare de Na^+, dar mai ales de Cl^- (Na^+ este parţial reabsorbit în tubul distal). Eliminarea de K^+ este influenţată într-o măsură nesemnificativă. Acţiunea diuretică este mai marcată în acidoza metabolică (eliminare predominantă de Cl^-) şi este mai redusă sau chiar absentă în alcaloză. Mercurialele au tendinţa de a deplasa echilibrul acido-bazic către alcaloză (hipocloremică), care determină autolimitarea efectului diuretic.

Efectele secundare, respectiv dezavantajele terapeutice, sînt rezultatul modificărilor echilibrului acido-bazic şi a toxicităţii renale relativ ridicate. Astfel, sînt ineficace terapeutic în caz de alcaloză sau după administrări repetate. Această reducere a efectului poate fi corectată prin asocierea unor acidifiante (clorură de amoniu) sau mărirea intervalelor de administrare. Toxicitatea renală se manifestă în supradozare (administrări la intervale scurte, mai puţin de o dată pe săptămînă), suferinţe renale (în special nefrite, insuficienţă renală). Uneori pot produce: anxietate, tulburări digestive, crize anginoase, manifestări alergice, fenomene de intoxicaţie mercurială. Eliminarea crescută de sodiu poate duce la hiponatremie (favorizată de toracenteze şi paracenteze repetate), diaree, transpiraţii abundente, aport redus de sodiu.

Principalul avantaj terapeutic constă în efectul prompt şi intens, depăşit astăzi însă de cel al furosemidului.

Inhibitorii anhidrazei carbonice

Inhibitorii anhidrazei carbonice au ca principal reprezentat acetazolamida (Ederen, Diamox), aparţinînd ca structură chimică sulfamidelor. Mecanismul de acţiune constă în reducerea schimbului Na^+ cu H^+ la nivelul nefronului, ca urmare a inhibării anhidrazei carbonice. Prin aceasta se produce o limitare a concentraţiei intracelulare de ioni de H şi în consecinţă scăderea schimbului H^+ — Na^+, cu micşorarea reabsorbţiei Na^+ în tubul distal. Sodiul determină eliminarea unui echivalent osmotic de apă. Diminuarea schimbului H^+—Na^+ are drept consecinţă şi creşterea schimbului K^+—Na^+, care duce astfel la o eliminare crescută de K^+. O altă consecinţă este eliminarea crescută de $NaHCO_3$. Efectul final constă în diureză moderată ca intensitate, urină alcalină, tendinţă către acidoză metabolică, prin pierderea de $NaHCO_3$, autolimitarea efectului prin acidoză şi scăderea bicarbonatului din plasmă, restabilirea efectului după întreruperea tratamentului (2—3 zile) şi refacerea bicarbonatului plasmatic.

Datorită efectelor diuretice modeste, ca şi a modificărilor metabolice importante, acetazolamida are o utilitate terapeutică restrînsă în scop diuretic.

Principalele reacţii adverse sînt urmarea perturbărilor hidro-electrolitice şi mai ales acido-bazice, sau a manifestărilor alergice (încrucişate cu alte sulfamide).

Alte substanţe asemănătoare acetazolamidei: diclorfenamida, metazolamida ş.a. nu prezintă avantaje terapeutice deosebite.

Benzotiazidele

Benzotiazidele, grup de substanţe cunoscute şi sub denumirea de tiazide, au structură sulfamidică şi sînt caracterizate prin efecte saluretice intense. Acţiunea lor se desfăşoară pe tubul proximal şi distal, determinînd o scădere a reabsorbţiei de Na^+, Cl^- şi secundar a celei de K^+. Eliminarea de K^+ constituie un principal dezavantaj terapeutic, ea este prezentă la toţi compuşii însă cu valori diferite. La

nivelul tubului proximal tiazidele inhibă reabsorbţia de Na^+ şi secundar pe cea de Cl^-, în consecinţă împiedică şi reabsorbţia apei (similar cu mercurialele însă prin modificări ale altor sisteme enzimatice tubulare). Diferenţa faţă de mercuriale constă în faptul că efectul se sumează cu al mercurialelor, nu este antagonizat de dimercaptopropanol şi nu este influenţat de modificări ale echilibrului acido-bazic. La nivelul tubului distal, tiazidele acţionează similar cu acetazolamida, inhibînd anhidraza carbonică şi deci modificînd schimbul $H^+ — Na^+$ cu stimularea secundară a schimbului $K^+—Na^+$. Mecanismul acesta este mai puţin important, fiind caracteristic în special dozelor mari. Cu toate că tiazidele inhibă în mică măsură anhidraza carbonică, comparativ cu acetazolamida, efectul lor este mult mai intens faţă de aceasta. Fiecare dintre cele două mecanisme de acţiune considerate separat pot duce la autolimitarea efectului, acţionînd însă contrar, primul prin tendinţa de a produce alcaloză, iar al doilea prin tendinţa de a produce acidoză şi de aceea rezultatul final este antagonizarea lor. Astfel tiazidele sînt active atît în acidoză cît şi în alcaloză şi nu produc autolimitarea efectului. Deoarece primul mecanism este cel mai marcat există o uşoară tendinţă către alcaloză hipocloremică. O consecinţă a celui de al doilea mecanism este eliminarea crescută de K^+.

Un alt efect foarte util terapeutic este cel antihipertensiv produs prin mecanisme complexe. În cazul dozelor terapeutice mari, care produc o diureză intensă (prezentă mai ales la începutul tratamentului), efectul antihipertensiv se produce în special prin depleţie, respectiv, prin reducerea volemiei. În cazul dozelor uzuale administrate cronic (eventual chiar în absenţa unui efect diuretic evident), acţiunea antihipertensivă este probabil produsă prin scăderea conţinutului peretelui arteriolar în Na^+.

În legătură cu efectul antihipertensiv sînt interesante cîteva aspecte experimentale şi clinice. Experimental la şobolani hipertensivi se observă după administrarea de tiazide reducerea cantităţii de Na^+ din peretele arteriolar; de asemenea tiazidele reduc răspunsul arteriolelor muşchiului scheletic de şobolan la perfuziile cu adrenalină sau noradrenalină. La bolnavii hipertensivi, se constată în primele 2 săptămîni de tratament cu tiazide o diureză crescută, însoţită de eliminarea de Na^+, reducerea volumului plasmatic şi a celui extracelular, reducerea debitului cardiac. După aproximativ 2 luni de tratament se constată revenirea la valorile iniţiale a volumului plasmatic şi extracelular şi a debitului cardiac. Singura modificare care se mai poate observa în această perioadă este o uşoară reducere a sodiului excretabil. Cu toate acestea, efectele antihipertensive sînt constante de la începutul tratamentului. La subiecţii normali tiazidele produc aceeaşi reducere a Na^+ excretabil ca şi la hipertensivi, fără însă o reducere corespunzătoare a tensiunii arteriale.

Ţinînd seama de aceste aspecte clinice şi experimentale s-a sugerat posibilitatea unei anomalii a arteriolelor la hipertensivi, în sensul unui conţinut crescut în Na^+, anomalie care poate fi corectată prin tiazide.

Cu toate că efectul antihipertensiv al tiazidelor este relativ redus, ele reprezintă cea mai importantă medicaţie antihipertensivă, datorită toxicităţii reduse, sinergismului de acţiune cu alte antihipertensive şi posibilităţii de corectare a unor efecte secundare ale acestora.

Tiazidele reduc diureza la bolnavii cu diabet insipid.

Efectele adverse sînt în general neglijabile cu condiţia unei utilizări corecte. Cele mai frecvente sînt tulburările hidro-electrolitice, în special hipopotasemia favorizată de dozele mari, administrarea continuă pe perioade

lungi, mai ales în condiții de aport redus de K^+. La cirotici, datorită hiperaldosteronismului, care limitează efectul natriuretic al tiazidelor mărind în schimb pierderea de K^+, hipopotasemia poate fi marcată și deosebit de periculoasă. Hipopotasemia determinată de tiazide poate avea consecințe grave în condițiile unui tratament cu cardiotonice, mărind considerabil toxicitatea acestora. Hipopotasemia se poate evita prin tratament discontinuu (zile alterne sau 1—3 zile pe săptămînă), aport crescut de potasiu alimentar (legume, banane etc.), sau administrare de clorură de potasiu (necesară numai în tratamente intensive, zilnice, în prezența unor factori favorizanți).

Hiponatremia este relativ rar întîlnită, fiind determinată de administrarea unor doze mari în condiții de restricție sodică, dar fără restricție hidrică, este favorizată de vărsături, de toracenteze sau paracenteze repetate.

Tiazidele produc scăderea eliminării de calciu, însoțită uneori de o ușoară creștere a calcemiei, efect datorat probabil creșterii activității paratiroidelor sau este produs prin potențarea acțiunii parathormonului asupra tubilor renali.

În cazul unor tratamente prelungite cu doze mari se pot observa manifestări de hipomagneziemie, care pot crea confuzii datorită asemănării cu cele din intoxicația cu cardiotonice. Se observă: grețuri, vărsături, extrasistole ventriculare, însoțite de obicei și de crampe musculare, creșterea reflexelor tendinoase, parestezii, convulsii și cedare la administrarea de magneziu. Hipomagneziemia pare a avea o frecvență mare (50% din cazuri), însă de obicei nu este evidentă clinic.

În anumite condiții tiazidele mai pot produce: hiperuricemie cu accese de gută, hiperamoniemie (mai ales la cirotici după diureze intense), hiperglicemie (pot exacerba un diabet latent sau pot agrava unul evolutiv), hiperaldosteronism secundar (favorizat de dietă fără sare și apă, respectiv deshidratare), tendință la tromboze, potențarea efectului substanțelor curarizante, manifestări alergice încrucișate cu alte substanțe cu structură sulfamidică.

Indicația majoră a tiazidelor este în edemele cardiace (pentru efecte mai intense și imediate este preferabil furosemidul). În ciroza ascitică tiazidele vor fi utilizate cu prudență datorită riscului crescut de hipopotasemie. Hipertensiunea arterială este de asemenea una dintre principalele indicații fie ca monoterapie, fie în asociere cu alte antihipertensive. Alte indicații sînt: diabetul insipid și sindromul premenstrual.

Tiazidele sînt contraindicate în insuficiența hepatică, renală, hipopotasemie, sensibilizare alergică.

Unele substanțe, cu toate că structural sînt diferite de tiazide, au efecte diuretice și mecanisme de acțiune similare cu acestea: clopamida, clortalidona, indapamid, ultimul compus fiind utilizat mai ales ca antihipertensiv.

Grupul furosemid—acid etacrinic

Furosemidul și acidul etacrinic sînt diuretice asemănătoare ca efecte și mecanisme de acțiune avînd însă structuri diferite. Furosemidul este un derivat sulfamidic, iar acidul etacrinic un derivat fenoxiacetic, ambele fiind caracterizate prin cea mai intensă acțiune și efecte prompte atît după administrare orală cît și parenterală. Furosemidul este cel mai important reprezentant al grupului și în același timp diureticul modern cu cea mai largă utilizare, datorită atît efectelor intense cît și toxicității foarte reduse.

Acțiunea diuretică a furosemidului se instalează la cîteva minute după administrare i.v., este de scurtă durată

(4—5 ore) și depășește ca intensitate pe cea a altor diuretice. Intensitatea efectului diuretic se explică prin inhibarea marcată a reabsorbției tubulare, la acțiune maximă inhibînd reabsorbția Na^+ în proporție de 15—30% din totalul filtrat, în timp ce la hidroclorotiazidă proporția este doar de 5—7%. Aceasta face posibilă o acțiune diuretică chiar în condițiile unui filtrat glomerular foarte redus, în care alte diuretice nu au efect. Spre exemplu, în unele condiții volumul urinar poate ajunge la 30% din filtratul glomerular.

Acțiunea cuprinde o zonă întinsă din nefron (tub proximal, distal și ansa ascendentă), producînd inhibarea mecanismelor de transport al Na^+, cu reducerea reabsorbției, efecte independente de echilibrul acido-bazic. În afară de intensitate, efectul diuretic se deosebește de cel al tiazidelor și prin: eliminare mai redusă de K^+ (totuși există riscul hipopotasemiei), creșterea debitului sanguin renal, creșterea și nediminuarea filtrării glomerulare, creșterea eliminărilor de calciu, putînd fi eventual util în hipercalcemii (6).

Absorbția digestivă este bună, iar sărurile solubile sînt administrate parenteral (i.m. și i.v.).

Eliminarea se face pe cale renală (în 4 ore aproximativ 80% din cantitatea administrată) prin filtrare și secreție, în majoritate sub formă de metaboliți. Scăderea rapidă a nivelurilor plasmatice ale furosemidului în condiții de anurie sugerează și un mecanism de epurare extrarenal (hepatic), care explică posibilitatea utilizării de doze mari de furosemid chiar la bolnavii anurici (7). În aceste situații pot fi administrate i.v. doze de 10—20 de ori mai mari decît cele uzuale. Datorită însă acțiunii marcate, poate produce prin diureză excesivă hipovolemie, deshidratare, hipopotasemie, hiponatremie, alcaloză hipocloremică, hiperazotemie, determinînd efecte nedorite și prin eliminarea excesivă de calciu sau magneziu. Efectele diabetogene sînt mai reduse față de tiazide, iar hiperuricemia este similară.

Uneori pot apare manifestări alergice, rareori tulburări digestive și nervoase reversibile (grețuri, surditate). Asocierea cu antibiotice aminoglicozidice (streptomicină, kanamicină, gentamicină) determină fenomene ototoxice și de aceea este strict contraindicată.

Furosemidul, în afară de indicațiile comune cu ale tiazidelor (edeme cardiace, ciroză, hipertensiune arterială), este deosebit de util, mai ales pe cale i.v. în urgențe (intoxicații, edem pulmonar acut, edem cerebral ș.a.). Furosemidul este superior tiazidelor, acestea sînt inactive în condițiile unui filtrat glomerular redus, pe care îl pot chiar scădea, determinînd o agravare a insuficienței renale. Datorită lipsei de toxicitate renală, furosemidul poate fi utilizat și în cazul bolnavilor cu suferințe renale asociate, ca și în insuficiența renală acută (profilactic sau curativ) pentru prevenirea unei necroze tubulare acute. Mai este de asemenea indicat în insuficiența renală cronică, sindrom nefrotic.

Prin acțiunea diuretică intensă furosemidul este diureticul de elecție în complicații acute unde se urmărește forțarea epurării renale.

Posologia și calea de administrare sînt diferite în funcție de afecțiune și efectul urmărit; spre exemplu în retenții moderate, sau în tratamentul de durată al hipertensiunii arteriale, un comprimat (40 mg) zilnic sau la 2—3—7 zile; în anurie 10—20 fiole (a 20 mg) i.v. o dată. Cu toată eliminarea redusă de potasiu se va asigura un aport corespunzător pentru a evita accidente prin hipopotasemie. Se va asigura și un aport suficient de lichide pentru a evita deshidratarea.

Acidul etacrinic este foarte asemănător cu furosemidul, de care se

deosebeşte, în special, prin efecte adverse mai frecvente şi mai grave. Astfel, la doze mari, poate produce surditate ireversibilă, efect potenţat considerabil în cazul asocierii cu alte substanţe ototoxice.

Grupul spironolactonă-triamteren

Grupul spironolactonă-triamteren are următoarele caracteristici: acţiune la nivelul tubului distal, activitate în special în condiţii de hiperaldosteronism (primar sau secundar) şi, spre deosebire de tiazide şi furosemid, produce o reducere a eliminării de K^+ (diuretice hiperkaliemiante). Aceste substanţe produc o excreţie moderată de Na^+, urina tinde către pH alcalin, scad amoniuria, măresc excreţia de bicarbonaţi şi cresc eliminarea de calciu.

Cu toate că efectul diuretic al acestor substanţe este asemănător sub aspectul intensităţii, compoziţiei urinii, modificărilor metabolice generale şi locului de acţiune (tub distal), ele se deosebesc din punct de vedere al mecanismului de acţiune. Astfel, în timp ce spironolactona este un diuretic antialdosteronic (inhibînd competitiv acţiunea aldosteronului asupra tubului renal), triamterenul este un fals antialdosteronic.

Spironolactona, datorită structurii sterolice, similară cu cea a aldosteronului, se poate fixa pe receptorii specifici de la nivelul nefronului, împiedicînd competitiv acţiunea hormonului. În consecinţă acţiunea diuretică este condiţionată de nivelul aldosteronului, fiind foarte redusă în afara hiperaldosteronismului şi absentă la animalele surenalectomizate. Acţiuni similare au şi unii compuşi apropiaţi structural (carenoatul de potasiu — Soludactone) sau metaboliţi ai spironolactonei (Carenona — Pharurane). Acţiunea spironolactonei se instalează lent, după 2—3 zile şi ajunge la intensitatea maximă la 5—7 zile, menţinîndu-se încă 2—3 zile după întreruperea administrării.

Triamterenul, spre deosebire de spironolactonă, este un fals antialdosteronic. Nu intră în competiţie cu aldosteronul (este activ la animalele suprarenalectomizate), dar intensitatea efectelor este de asemenea în raport cu nivelul aldosteronului. Triamterenul acţionează prin inhibarea transportului deci, la o verigă situată după receptorul specific aldosteronic. În consecinţă, efectele triamterenului se instalează mult mai repede (efect maxim în 2 ore) comparativ cu cele ale spironolactonei şi sînt de durată mai scurtă (pînă la 10 ore).

Amilonidul este un alt fals antialdosteronic cu efecte similare triamterenului însă ceva mai activ.

Diureticele din grupa spironolactonă-triamteren se utilizează de obicei în asociere cu un saluretic (tiazidic sau furosemid) pentru următoarele motive: singure au acţiune natriuretică redusă, în asociere se corectează de asemenea hiperaldosteronismul secundar indus de saluretice.

Grupul xantinelor

Grupul xantinelor este caracterizat prin acţiune redusă, diureză apoasă, utilizare în special pentru alte efecte (bronhodilatator, coronarodilatator etc.). Principalii compuşi sînt cafeina, teobromina şi teofilina, cei mai utilizaţi ca diuretice fiind teofilina sau derivaţii ei, în special teofilinetilendiamina (aminofilina).

Teofilina, ca şi celelalte xantine, acţionează la nivelul tubului proximal, reducînd reabsorbţia prin modificarea mecanismelor de transport responsabile de absorbţia Na^+ şi a Cl^-. Efectul saluretic este însă foarte redus. Ca mecanism secundar participă şi o mărire a filtratului glomerular.

Deşi s-a demonstrat că unele efecte ale xantinelor, spre exemplu cel bronhodilatator, se produc prin creşterea conţinutului în cAMP, ca urmare a inhibării fosfodiesterazei, nu se poate preciza dacă acest mecanism intervine şi în cazul acţiunii diuretice.

Efectul diuretic este sinergic cu al tiazidelor şi mai ales al mercurialelor, fapt care sugerează mecanisme de acţiune diferite. Efectul nu este influenţat de echilibrul acido-bazic sau hidro-electrolitic. Nu determină tulburări metabolice chiar în doze mari şi utilizare prelungită.

Teofilina şi derivaţii sînt în prezent rar utilizaţi ca diuretice, principala indicaţie fiind ca antiastmatice. Cafeina prezintă un efect diuretic similar cu al teofilinei, avînd însă şi efecte excitante asupra sistemului nervos central. Teobromina şi derivaţii au importanţă terapeutică foarte redusă, datorită efectelor modeste şi a acţiunii iritante digestive.

Diuretice acidifiante

Diuretice acidifiante sînt un grup de substanţe caracterizat prin acţiune de intensitate mică, autolimitare rapidă a efectului ca urmare a acidozei, producere de urină cu pH acid. Principalii reprezentanţi sînt: clorura de amoniu şi clorura de calciu.

Clorura de amoniu se absoarbe după administrare orală, NH_4^+ este metabolizat, iar excesul de Cl^- rezultat produce acidoză. Compensator se elimină Cl^- împreună cu un echivalent osmotic de Na^+ şi apă. Prin pierdere de Na^+ în cîteva zile de tratament se produce o tendinţă la acidoză şi autolimitarea efectului, prin intervenţia mecanismelor compensatoare, care elimină Cl^- împreună cu NH_4^+ format de rinichi.

Acidifiantele au fost utilizate pentru a potenţa efectul mercurialelor şi a corecta reciproc tendinţa către alcaloză, respectiv, către acidoză. În prezent, sînt folosite numai în situaţiile în care se urmăreşte fie un efect acidifiant fie pentru a acidifia urina (tratament adjuvant în infecţii urinare).

Clorura de calciu administrată oral acţionează datorită absorbţiei inegale a celor doi ioni, Cl^- se absoarbe în proporţie mare, iar Ca^{2+} în proporţie redusă, rezultînd un exces de Cl^- care deplasează HCO_3^-. Efectul diuretic şi metabolic este similar cu al clorurii de amoniu însă de intensitate mai redusă.

Diuretice osmotice

Diureticele osmotice au efecte reduse şi produc în special diureză apoasă. Ele au o moleculă uşor filtrabilă la nivelul glomerulului, dar care se reabsoarbe relativ greu prin epiteliul tubular, reţinînd astfel un echivalent osmotic de apă. Se elimină în special apă, efectul saluretic fiind foarte redus. Unele dintre ele administrate pe cale i.v. produc mobilizarea apei intracelulare, cu creşterea volumului extracelular, respectiv, a celui plasmatic. Datorită acestei mobilizări a apei către patul vascular, diureticele osmotice pot determina accidente în insuficienţa cardiacă (edem pulmonar acut), datorită solicitării excesive a miocardului cu deficit de contracţie şi de aceea sînt contraindicate în insuficienţa cardiacă, încărcarea circulatorie, hipertensiunea arterială, stările de deshidratare.

Se folosesc ca diuretice osmotice: glucoza, manitolul, glicerolul, izosorbida, ureea ş.a.

Datorită ratei reduse de pătrundere prin bariera hemato-encefalică, manitolul şi glicerolul sînt larg folosite pentru a mobiliza apa din S.N.C. în caz de edem cerebral.

Manitolul poate fi considerat diureticul osmotic de elecție, pentru că nu este metabolizat în organism și nu se reabsoarbe la nivelul tubilor, realizînd astfel un efect diuretic marcat. În situațiile în care eliminarea manitolului prin filtrare glomerulară este redusă (necroză tubulară acută), el va fi reținut în spațiul intravascular, determinînd restrîngerea lichidului intracelular și, în același timp, supraîncărcarea volumului circulant, oferind astfel mai multe riscuri de declanșare a unei insuficiențe cardiace.

Manitolul este utilizat terapeutic în scopul menținerii unui debit urinar crescut cînd se urmărește prevenirea sau tratarea unei oligoanurii. Este util de asemenea pentru a favoriza epurarea unor toxice și, mai ales, în caz de hipertensiune intraoculară sau intracerebrală. Manitolul mai este indicat în scop diagnostic pentru a diferenția o insuficiență renală funcțională de una de cauze organice. În cazul unei insuficiențe funcționale manitolul produce creșterea diurezei după 3—4 ore de la administrarea i.v., în timp ce în insuficiențele organice nu produce astfel de modificări.

Glucoza este utilizată mai ales sub formă de soluție hipertonă pe cale i.v., avînd și avantajul aportului energetic și al unei acțiuni antitoxice. Efectul diuretic este redus depinzînd, în cazul soluțiilor izotone, mai ales de volumul de lichid perfuzat. În cazul unor cantități mari sau a administrării rapide, poate declanșa tulburări vegetative, lipotimii, decompensare circulatorie. Cantități mari de soluții hipertone de glucoză, repetate frecvent, pot determina fenomene de tromboză venoasă prin acțiune iritantă asupra endovenei, precum și tubulonefrită osmotică. Soluțiile de glucoză pot determina frisoane, eventual șoc endotoxemic, datorită substanțelor pirogene de natură bacteriană (endotoxine) pe care le pot conține unele preparate.

Glicerolul este folosit în special în edemul cerebral administrat fie oral fie i.v. *Izosorbida* este activă pe cale orală, fiind folosită mai ales în retențiile lichidiene ale ciroticilor. *Ureea* pe cale orală este puțin utilizată în prezent. Există unele preparate pentru administrare i.v. în care ureea este de obicei asociată cu manitolul.

Tot ca diuretice osmotice pot fi considerați și substituenții de plasmă sau preparatele de albumină umană, care pot mobiliza apa extravasculară către vase, determinînd o hipervolemie, respectiv, reducerea secreției de aldosteron. Acțiunea, prezentă mai ales la bolnavi cu hipoalbuminemie, este în general redusă ca intensitate și durată.

Albumina este utilă mai ales în caz de edeme de cauză hepatică sau nefrotică.

Apa este diureticul fiziologic. Creșterea diurezei după ingestia de apă se produce prin scăderea secreției de hormoni datorită hemodiluției. O astfel de diureză este utilă în scopul diluării urinii în cursul calculozei renale sau pentru prevenirea acesteia. De asemenea este utilă în caz de intoxicații pentru a mări rata de epurare renală.

Corticoizii și în special cei cu efecte mineralocorticoide reduse, pot mări diureza în anumite stări patologice (nefroză lipoidică, diferite edeme, rezistență la alte medicații). Acțiunea diuretică este urmarea creșterii filtratului glomerular ca urmare a creșterii volumului circulant și a scăderii secreției de aldosteron. În nefroza lipoidică se pare că mai participă și alte mecanisme cum ar fi: reducerea permeabilității peretelui glomerular la proteinele plasmatice. Efectele diuretice sînt produse numai în aceste situații și numai după doze mici sau medii, dozele mari avînd efecte de retenție hidro-salină.

Bibliografie selectivă

1. ANTONACCIO J.M. — Cardiovascular Pharmacology, Raven Press N.Y., 1977.
2. BRENNER B.M., RECTOR F.C. — The Kidney. Saunders Comp. London, 1976.
3. FOURNIER A. — *Presse méd.*, 1970, 78, 945—954.
4. GIROUD J.P., MATHÉ G., MEYNIEL G. — Pharmacologie clinique, Paris, Expansion Scient. Franç., 1979.
5. GIROUD J.P., SCHMITT H. — *Thérapie*, 1968, 23, 261—327.
6. HUMBERT G., FILLASTRE J.P., LEROY J., ROBERT M., DELAUNAY P. *Nouv. Presse méd.*, 1972, I, 2 075
7. KELLEY M.R., CUTLER R.W., FORREY A.W., KIMPEL B.M. — *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1974, 15, 178.
8. KLEINMAN L., VAN MAANEN — *J. of Pediatrics*, 1975, 86, 4, 485.
9. KLEINMAN L., VAN MAANEN — *J. of Pediatrics*, 1975, 86, 5, 657.
10. PETER G., ROCH-RAMEL F. — Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin Springer Verlag, 1969.
11. VANDER A.J. — *Physiol. Rev.*, 1967, 47, 354.
12. WERMUTH C.G. — *J. Pharmacol. clin.* Supl., 1976, 5—12.

Tulburările micţiunii

Micţiunile fiziologice sînt predominant diurne, nedureroase, se realizează fără efort şi sînt urmate de evacuarea completă a vezicii. În diverse condiţii patologice pot surveni însă numeroase tulburări ale micţiunii, dintre care vom menţiona pe cele mai importante.

Polakiuria

Polakiuria desemnează frecvenţa crescută a micţiunilor, neînsoţită obligatoriu de creşterea volumului urinar pe 24 ore (poliurie). Frecvenţa normală a micţiunilor poate varia în funcţie de o serie de factori printre care: vîrsta (nou-născutul are 1—2 micţiuni/24 ore în primele zile de viaţă, 6—8 la sfîrşitul primei săptămîni, 12—16 şi chiar mai multe în primele 6 luni, datorită capacităţii reduse a vezicii faţă de cantitatea crescută de urină elaborată, adultul normal urinează de 5—6 ori/24 ore, iar după 50 de ani, nu rareori la bărbat şi uneori şi la femeie, are loc o micţiune nocturnă), alimentaţia, ingestia de lichide, pierderile de lichide electrolitice pe alte căi (efort fizic etc.), temperatura mediului ambiant etc. Micţiunile frecvente constituie un simptom frecvent atît în afecţiuni ale aparatului urinar superior şi inferior, cît şi în unele afecţiuni extraurinare. Polakiuria diurnă este declanşată de obicei de eforturi fizice, mişcări, oboseală (dispărînd în repaus) şi indică în special afecţiuni ale segmentului inferior al aparatului urinar (calculi vezicali etc.), polakiuria nocturnă sugerează existenţa unei patologii renale (insuficienţă renală cronică) sau vasculare (hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă etc.), iar polakiuria diurnă şi nocturnă, neinfluenţată de repaus, se întîlneşte în tbc vezical, tumorile vezicale şi adenomul de prostată avansat etc. Polakiuria poate fi cu urini clare (tuberculoză, oxalurie, fosfaturie, acidurie, diabet, nefropatii cronice etc.), sau cu urini tulburi — piurie (cistite, inflamaţii ale segmentului inferior al aparatului urinar etc.).

Polakiuria recunoaşte mai multe mecanisme patogenice, uneori izolate, alteori prezente în diverse combinaţii, printre care (15) (16) (17):

— reducerea capacităţii vezicale prezentă în: hipertonia musculaturii vezicale, inflamaţii vezicale (cistite, pericistite, pancistite), atrofia sau scleroza musculaturii vezicale, tumori pelvine care împiedică expansiunea vezicii etc.,

— stază vezicală în care capacitatea vezicii este diminuată datorită prezenţei reziduului: obstacole subvezicale în faza de decompensare a detrusorului,

— poliuria, de obicei pasageră, imediat postprandială, dependentă de alimentaţie şi de cantitatea lichidelor ingerate; dispepsia gastrică şi intes-

tinală, afecţiuni endocrine (diabet zaharat), afecţiuni renale medicale şi chirurgicale etc.,

— disectazia colului vezical în care micţiunea este mai uşoară dacă volumul urinar nu a atins capacitatea vezicală fiziologică şi de aceea bolnavul în mod voluntar urinează mai frecvent,

— iritabilitatea crescută a sfincterului neted vezical şi a detrusorului datorită unor leziuni organice ale vezicii sau ale colului vezical, ale organelor din vecinătatea vezicii (juxtasfincteriene), sau ale formaţiunilor nervoase care inervează vezica: inflamaţii ale colului vezical, sau ale uretrei posterioare, adenom prostatic neoformaţii ale colului verical, calcul uretral juxtavezical sau inclavat în uretra prostatică, modificări mari ale pH urinar (hiperaciditate), sau ale compoziţiei normale a urinii (cristale abundente de acid uric sau oxalaţi), carenţe estrogenice (premenopauză), afecţiuni ale intestinului terminal (hemoroizi, coprostază etc.), tulburări funcţionale ale organelor genitale interne feminine (menstruaţie, congestie pelvină, ante- sau retroflexie uterină, colpocel, inflamaţii sau tumori uterine sau anexiale), leziuni nervoase medulare (tabes), nevroză astenică etc.

Micţiunile rare

Micţiunile rare, în număr de 1—2/24 de ore, nu constituie un simptom prea frecvent în patologia urinară şi se pot datora diminuării diurezei, dar şi unor afecţiuni care măresc capacitatea vezicală sau/şi alterează sensibilitatea vezicii: megavezică, megaureter cu orificiile uretero-vezicale incontinente, diverticuli vezicali congenitali sau dobîndiţi, lezarea inervaţiei senzitive sau motorii a vezicii etc. În aceste diverse condiţii bolnavul elimină printr-o singură micţiune o cantitate de urină care poate ajunge la 0,7—1 l (15, 16).

Micţiunile imperioase

Micţiunile imperioase sînt caracterizate prin imposibilitatea reţinerii urinii atunci cînd apare senzaţia de micţiune. În timpul somnului bolnavii cu micţiuni imperioase urinează în pat, la fel ca şi acei cu micţiune involuntară nocturnă. Uneori bolnavul, după ce a pierdut o parte din urină, în continuare poate să reţină restul de urină, dar trebuie să evacueze vezica în timpul cel mai scurt, micţiunea imperioasă transformîndu-se de fapt într-o falsă incontinenţă.

Micţiunea imperioasă spontană sau declanşată de anumite condiţii (efort, schimbări de poziţie, senzaţii auditive de scurgere a apei etc.), este consecinţa dereglării funcţiei colului vezical, căreia i se adaugă ineficienţa controlului cortical şi a musculaturii voluntare de a opri micţiunea, datorită unor cauze:

— urinare: inflamaţiile colului vezical sau ale uretrei posterioare, calculi vezicali, adenom de prostată şi la femei cistopatie endocrină şi uretrocervicita vegetantă, sau

— extraurinare: nervoase (leziuni cerebromeningeale, scleroze difuze, leziuni medulare interesînd conul, denervări ale colului vezical etc.), sau digestive (dispepsii gastrice şi intestinale, din cauza poliuriei postprandiale).

Micţiunea dureroasă

Micţiunea dureroasă, apărută ca un simptom izolat sau asociată altor simptome (piurie, leucociturie etc.), este întotdeauna patologică. În funcţie de momentul apariţiei, micţiunea dureroasă poate fi:

— premicţională, declanşată cînd vezica este în stare de tensiune datorită scăderii capacităţii ei fiziologice, ca urmare a unor procese patologice

care afectează vezica direct sau indirect,

— iniţială, generată de deschiderea dureroasă a colului vezical din cauza unui proces patologic disectaziant (adenom sau carcinom prostatic, hipertrofia colului vezical, uretrita posterioară cronică, bara interureterală etc.),

— terminală, datorată contracţiei dureroase a detrusorului în timpul expulziei ultimelor picături de urină (cistite acute, calculi vezicali etc.),

— totală, apărînd ca urmare a unui reflux vezico-uretral determinat de contracţia detrusorului (uretrite acute, mai ales gonococice, uretrocistite, polipi uretrali la femeie etc.),

— persistentă (continuînd şi postmicţional) în pericistite şi miozite ale detrusorului.

Micţiunea dificilă (disuria)

Micţiunea dificilă (disuria) este caracterizată prin evacuarea urinii cu eforturi din partea bolnavului şi se datorează unei asinergii funcţionale între contracţia detrusorului şi relaxarea sfincterelor uretrale. În funcţie de cauza determinantă se diferenţiază mai multe tipuri:

— disurie prin disectazie cervicală interesînd mucoasa, musculatura, ţesutul conjunctiv, vascular şi inervaţia (inflamaţii sau tumori ale mucoasei colului, hipertrofia sau hipotonia sfincterului, scleroza colului, procese patologice afectînd vascularizaţia şi/sau inervaţia colului şi vezicii, infecţii şi tumori prostatice, afecţiuni ale istmului uterin etc.),

— disurie prin neconcordanţa contracţiei detrusorului şi deschiderea colului (achalazie), tulburare funcţională coexistînd frecvent cu o malformaţie congenitală (megavezică etc.),

— disurie prin deficit de contracţie a detrusorului, hipotonia detrusorului consecutivă unor procese patologice nervoase (mielite, tabes, scleroze cerebrale sau periferice, rezecţie sau amputaţie rectală), procese patologice vezicale (calculi şi corpi străini intravezicali, tumori vezicale stenozante sau invadante etc.),

— disurie prin pierderea supleţei şi elasticităţii uretrei (stenoza meatului, stricturi, corpi străini, tumori uretrale etc.).

În stadii evolutive iniţiale, datorită hipertrofiei detrusorului, vezica se evacuează complet şi bolnavul nu are manifestări clinice, ci doar modificări vizibile endoscopic — disurie compensată. După o anumită perioadă de timp contracţia detrusorului devine ineficientă — disurie decompensată—, evacuarea vezicii se face incomplet, apare reziduul vezical şi manifestări clinice (modificări ale jetului urinar, prelungirea duratei micţiunii, evacuarea vezicii în mai mulţi timpi, apariţia durerilor, bolnavul adoptă atitudini speciale pentru a favoriza micţiunea), se produc complicaţii (diverticuli vezicali dobîndiţi, reflux activ vezico-ureteral sau vezico-renal, hernii, prolaps rectal etc.).

Micţiunea incompletă

Micţiunea incompletă apare în cazuri patologice şi constă în evacuarea parţială a vezicii datorită decompensării detrusorului, unui obstacol subvezical sau unei leziuni nervoase. În asemenea situaţii este vorba de asocierea a două stări în aparenţă contradictorii: posibilitatea de a urina şi imposibilitatea de a evacua complet vezica (Guyon). Decompensarea detrusorului, precedată de o fază de hipertrofie, în care prin creşterea forţei de contracţie este învins obstacolul subvezical, permite ca la sfîrşitul micţiunii să mai rămînă o cantitate de urină în vezică. Atît timp cît reziduul vezical nu depăşeşte capacitatea fiziologică vezicală (aproximativ 300 ml),

se vorbește de o retenție incompletă fără distensie, care poate fi acută, de scurtă durată, neînsoțită de leziuni grave ale aparatului urinar (cistită acută, prostatită, adenom de prostată inflamat), sau cronică, de la început sau succedînd unei forme acute, însoțită de manifestări clinice moderate sau ușoare (adenom de prostată, scleroza colului vezical, bară interureterală sau cervicală etc.). Cînd reziduul depășește capacitatea fiziologică a vezicii se instalează distensia vezicală — retenție incompletă cu distensie —, care ulterior progresează ascendent, afectînd căile urinifere superioare și apoi determinînd atrofia parenchimului renal, cu alterări consecutive ale funcțiilor renale și manifestări clinice evidente (15).

Retenția de urină

Retenția de urină este o tulburare caracterizată prin imposibilitatea evacuării voluntare a vezicii în totalitate sau doar în parte.

I. *Retenția urinară completă* se datorează unui obstacol situat sub vezical și se poate instala acut sau cronic, prima fiind un accident și cea de a doua o maladie (Paul Delbet):

a) Retenția acută completă apare brusc (uneori poate și dispărea brusc), fără tulburări micționale premonitorii, bolnavul cu toate eforturile pe care le depune nu mai poate să urineze și ca urmare se acumulează urină în vezica supradestinsă (glob vezical) și dacă nu se intervine la timp se ajunge la incontinență urinară prin „prea plin", excepțional de rar la ruptura peretelui vezical, mai frecventă fiind evoluția spre o retenție cronică.

Retenția acută completă este uneori consecința afectării căilor urinare prin:

— traumatisme vezicale sau uretrale (rupturi, contuzii),

— compresiuni uretrale la nivelul regiunii cervicoprostatice (adenom periuretral, neoplasme de prostată, prostatită, chisturi și sifilis prostatic, boala colului etc.), în micul bazin (tumori pelvine benigne sau maligne: fibroame sau adenocarcinoame uterine etc.), la nivelul perineului (hematoame, abces periuretral etc.), sau la nivelul vaginului sau rectului (tamponamente, adenocarcinoame etc.),

— obstrucții uretrale prin corpi străini coborîți din vezică sau introduși prin uretră (calculi, stricturi uretrale inflamatorii sau traumatice, fimoze, tumori uretrale și ale corpilor spongioși, edeme inflamatorii prin uretrite acute etc.),

— afecțiuni renale (litiază, tuberculoză), pielite gravidice sau apărute „reflex".

Alteori retenția acută completă este consecința unor afecțiuni cu sediul în afara sistemului urinar:

— afecțiuni cerebro-meningeale (histerie, neurastenie, apoplexie, comă, meningoencefalite, forme ataxo-adinamice ale unor boli infecțioase: febra tifoidă etc.),

— leziuni medulare (tumori, morbul Pott, boala Forbes, hematomielie etc.),

— traumatisme ale coloanei vertebrale (fracturi, luxații) și ale bazinului, prin mecanism „reflex", deci, chiar și în lipsa de leziuni ale căilor urinifere,

— afecțiuni inflamatorii pelvine (pelviperitonite care au la bază abcese pelvine și infecții genitale la femei), sau perineale (hemoroizi, fistule anale etc.),

— consecințe ale unor intervenții chirurgicale perineale (dilatație anală) sau pelvine, mai ales după rahianestezie.

b) Retenția cronică completă este definitivă, fiind consecința evoluției unei retenții acute complete sau etapa finală a unei retenții cronice incomplete (16). Acest tip de retenție

trebuie diferenţiat de oligoanurie, în care bolnavul nu are senzaţia de micţiune, iar prin cateterism se scoate o cantitate mică de urină.

Cauzele retenţiei cronice complete sînt aceleaşi ca ale retenţiei acute, fiind constituite de obstacole pe căile urinifere inferioare sau compresiuni de vecinătate.

II. *Retenţia urinară incompletă* constă în imposibilitatea evacuării complete a vezicii, la sfîrşitul micţiunii vezica conţinînd încă o anumită cantitate de urină (reziduul vezical). Retenţia incompletă poate fi fără distensie sau cu distensie vezicală şi poate fi provocată de următoarele cauze:

— afecţiuni prostatice (adenom periuretral, tumori benigne şi maligne ale prostatei şi mult mai rar prostatite cronice sau calculi prostatici),

— afecţiuni vezicale (boala colului vezical congenitală sau dobîndită ca urmare a unor afecţiuni care modifică structural colul făcîndu-l rigid şi hipertrofic); disectazia colului care constă într-un defect de deschidere a orificiului colului vezical consecutiv unor procese inflamatorii (cistita de col), proliferative (tumori de col, hipertrofia sfincterului neted, scleroza colului etc.), lezării nervilor colului (radiculite, mielite, tumori medulare etc.), sau unor procese de vecinătate (afecţiuni prostatice de natură infecţioasă sau tumorală, afecţiuni ale istmului uterin: tumori sau chiar sarcina),

— afecţiuni uretrale (stricturi congenitale, traumatice, inflamatorii, calculi şi corpi străini care obstruează cronic uretra, tumori ale uretrei sau ale corpilor cavernoşi, fimoze etc.),

— afecţiuni nervoase (a se vedea „Vezica neurogenă").

Retenţia de urină prelungită produce distensia ascendentă a căilor urinifere şi o congestie intensă pasivă a întregului aparat urinar, condiţii care favorizează apariţia infecţiei vezico-renale, mai ales cu ocazia cateterismelor. Evacuarea rapidă a urinii poate determina rupturi vasculare însoţite de hematurii uneori abundente, iar persistenţa retenţiei duce la leziuni renale bilaterale şi în final la uremie.

Incontinenţa de urină

Incontinenţa de urină constă în scurgerea involuntară şi inconştientă a urinii prin uretră (15), sub forma de picături succesive sau de jeturi intermitente (16) şi trebuie diferenţiată de incontinenţa uretrală, caracterizată prin scurgerea întîrziată a cîtorva picături de urină din uretră (nu din vezică), reprezentînd la bărbat un rest din coloana de urină ce nu s-a evacuat complet la sfîrşitul micţiunii, din cauza pierderii elasticităţii uretrei sau a unor stricturi, iar la femeie urina evacuată dintr-un diverticul suburetral, care s-a umplut în timpul micţiunii (17).

Cauzele multiple care pot provoca incontinenţa de urină pot fi grupate în două mari categorii (15):

a) Cauze extrarenale, care produc incontinenţa de urină fără leziuni organice ale căilor urinifere:

— afecţiuni nervoase cerebrale, medulare sau meningeale (epilepsie, paraplegie, tabes, traumatisme şi tumori medulare sau ale nervilor ruşinoşi, bride fibroase cuprinzînd meningele în cazul unei spine bifide oculte la copii şi adolescenţi etc.),

— afecţiuni psihice (histerie, în special la copii, unele neurastenii etc.),

— disfuncţii endocrine (hiperfoliculinemie, insuficienţă hipofizară, paratiroidiană sau tiroidiană, adenom suprarenalian etc.),

— enuresisul, pierderea involuntară de urină la copil în timpul somnului, avînd uneori substrat organic, alteori fiind datorat unor cauze psihice şi în sfîrşit, alte ori neputînd să

i se deceleze nici o cauză (enuresis esenţial).

b) Cauze urinare, care produc incontinenţa de urină datorită unor leziuni organice ale căilor urinifere:

— leziuni ale sistemului sfincterian: traumatisme mecanice, plăgi penetrante, traumatisme operatorii (rezecţii endoscopice uretrale, adenomectomii, prostatectomii, uretrotomii interne la bărbaţi şi operaţii perineale la femei), absenţa congenitală a sfincterului;

— afecţiuni uretrale (tumori uretrale, inflamaţii de *verum montanum*, calculi sau corpi străini inclavaţi în uretra posterioară etc.);

— afecţiuni vezicale (cistite avansate, cistite tuberculoase, litiază, corpi străini intravezicali, polipi, neoplasme etc.);

— afecţiuni renale şi ale căilor urinifere superioare (mai ales tuberculoză şi rar nefrite).

Se pot diferenţia 2 categorii de incontinenţă urinară:

1. Incontinenţa adevărată constă în incapacitatea vezicii de a menţine urina, vezica fiind în permanenţă goală sau conţinînd o mică cantitate de urină, deoarece urina se scurge cu picătura de îndată ce a ajuns în vezică. Acest tip de incontinenţă urinară poate fi consecinţa mai multor mecanisme şi anume:

— pierderea totală a capacităţii vezicale de contenţie, datorată unor procese inflamatorii (cistite), vezica iritată expulzînd rapid în uretră cantităţile de urină ejaculate prin uretere;

— defecte structurale vezicale congenitale (extrofia vezicală) sau dobîndite (fistulă vezico-vaginală);

— incapacitatea funcţională a sfincterelor uretrei fie congenitală (epispadias), fie dobîndită (lezarea integrităţii sfincteriene prin intervenţii chirurgicale: uretrotomie internă, prostatectomie perineală, rezecţie endoscopică, prostatectomie transvezicală etc., sau prin diverse procese patologice: tuberculoza colului vezical sau a prostatei, afecţiuni tumorale ale colului etc.);

— obstacole în contracţia eficientă a sfincterelor uretrale (calculi voluminoşi vezicali sau prostatici, corpi străini intravezicali etc.);

— hipotonia sau atonia sfincterelor (afecţiuni ale sistemului nervos central sau periferic);

— anomalii de implantare a ureterelor în uretra dorsală sau vulvă.

2. Incontinenţa falsă (paradoxală sau prin regurgitare) este caracterizată prin pierderi de urină, cu vezica permanent umplută la maximum şi se poate prezenta sub două forme şi anume:

— micţiunea inconştientă în care, din cauza supradistensiei vezicale, scurgerea de urină se face sub formă de picături sau de jet intermitent, prin regurgitare, fără ca bolnavul să simtă nevoia de a urina; această incontinenţă este de fapt rezultatul a doi factori paradoxali: retenţia cronică cu supradistensie prin obstacol pe căile excretoare (adenom sau adenocarcinom de prostată, boala colului vezical, stricturi uretrale etc.), urina exercitînd o presiune atît de mare asupra sfincterelor încît determină incontinenţă temporară sau permanentă şi absenţa controlului cortical (micţiune automată);

— micţiunea involuntară, în care bolnavul în stare de veghe sau în somn resimte necesitatea imperioasă de a urina pe care nu o poate inhiba şi ca urmare urina se scurge involuntar, dar conştient, parţial sau în totalitate. Tipul cel mai frecvent întîlnit de micţiune involuntară este enuresisul, în care scurgerea urinii se face în jet sub forma unei micţiuni propriu-zise, niciodată sub formă de picături, mai ales noaptea (enuresis nocturn), dar uneori şi ziua (enuresis diurn), putîndu-se repeta în fiecare noapte şi chiar de mai multe ori pe noapte, sau apărînd intermitent. Patogenia

enuresisului este încă neprecizată deşi s-au emis numeroase ipoteze, printre care menţionăm: întîrziere în dezvoltarea şi funcţionarea sfincterului striat sau a centrilor medulari, iritabilitatea crescută a vezicii prin anestezia mucoasei uretrei dorsale, hiperexcitabilitatea simpaticului sacrat, vise micţionale etc. Etiologia enuresisului este uneori necunoscută (enuresis esenţial), alteori este incertă (epilepsie, histerie, epispadias, hipospadias, fimoză congenitală, aderenţe clitoridiene, stenoza meatului, strictură congenitală a uretrei, polipi ai uretrei posterioare, calculoză vezicală, pielonefrită, modificări ale pH urinar, denutriţie, vegetaţii adenoide nasofaringiene, tulburări endocrine, spina bifida şi alte malformaţii lombo-sacrate, vulvovaginite, prolaps rectal, fisuri anale, oxiuriază etc.).

Incontinenţa falsă mai poate prezenta şi alte varietăţi printre care: micţiunea involuntară incompletă (paralizia sfincterelor şi muşchiului vezical), micţiunea involuntară completă (cistite, congestii ale colului vezical), micţiunea involuntară diurnă (ortostatism, eforturi de tuse, strănut, rîs etc.), micţiunea involuntară nocturnă (histerie, epilepsie şi focare epileptogene etc.).

Modificările volumului urinar (poliuria şi oligoanuria)

Volumul urinar variază în funcţie de numeroşi factori normali sau patologici.

Dintre factorii fiziologici menţionăm în primul rînd vîrsta. Nou-născutul de o zi elimină în medie 17 ml urină, cel de două zile 34 ml/24 ore (9), iar prematurul are o diureză mai redusă comparativ cu nou-născutul la termen. La copiii între 6 şi 10 ani diureza medie zilnică a fost de 459 ml la băieţi şi 274 ml la fetiţe, iar între 10 şi 14 ani de 604 ml şi, respectiv, 441 ml (15). Raportată la greutate diureza este mult mai mare la copii decît la adulţi, din cauza imaturităţii mecanismelor de concentrare a urinii. Volumul urinar mediu zilnic al adulţilor este de 1 360 ml la bărbaţi şi 1 130 ml la femei (25), sau 0,6—1,2 ml/min sau 20 ml/kg greutate/24 ore (16). La bătrîni diureza scade progresiv, ca urmare a diminuării numărului de nefroni activi, la un lot în vîrstă de peste 90 de ani volumul urinar mediu pe zi a fost de 853 ml (9).

Diureza zilnică variază în limite largi în funcţie de: cantitatea şi conţinutul ionic al lichidelor ingerate, regimul alimentar (excesul de proteine măreşte diureza din cauza cantităţilor crescute de uree care trebuie eliminate, iar excesul de glucide scade diureza), temperatura mediului ambiant şi efortul fizic influenţează diureza prin variaţiile cantitative ale secreţiei sudorale — cale accesorie de excreţie hidro-electrolitică. Obişnuit prin urină se elimină 40—60% din cantitatea totală de apă ingerată, existînd o relaţie de proporţionalitate inversă între pierderile de lichide renale şi cele extrarenale. S-a descris şi un bioritm circadian, absent la gravide, diureza maximă fiind în jurul prînzului şi cea minimă între orele 2—4 dimineaţa, de aceea diureza nocturnă reprezintă doar un sfert din cea totală.

Diureza zilnică a unui adult normal variază între un minim de 500 ml — diureză obligatorie pentru eliminarea produşilor de catabolism ai unui organism în echilibru metabolic — şi un maximum de 2 000 ml, cantitatea de apă peste diureza minimă constituind fracţiunea ajustabilă, care variază în funcţie de necesităţile men-

ținerii homeostaziei hidro-electrolitice. Numeroase stări patologice se însoțesc de modificări cantitative ale diurezei, ca urmare a tulburării funcției de diluție și concentrare a urinii.

Datele de fiziologie a echilibrului hidro-electrolitic (a se vedea capitolul „Funcțiile renale în menținerea volumului și osmolarității lichidelor organismului") au precizat că reglarea diurezei este efectuată de către un mecanism fizic, reprezentat de schimburile hidro-saline prin contracurent și un mecanism hormonal, în care rolul principal este deținut de ADH, ale cărui variații cantitative adaptează diureza la starea echilibrului hidro-salin al organismului. Modificările volumului urinar în diverse condiții patologice sînt consecința alterării acestor două mecanisme fundamentale de reglare (9).

Poliuria

Poliuria — creșterea volumului urinar zilnic peste 2 000 ml — este expresia incapacității de a concentra maximal urina. Creșterea volumului urinar zilnic poate varia între 2 000 — 6 000 ml (poliurie medie) și 6 000 — 15 000 ml (poliurie gravă) și poate fi consecința diminuării sau a ineficienței ADH, sau a unor variate condiții care alterează mecanismele de concentrare contracurent.

Diabetul insipid este caracterizat prin scăderea absolută sau relativă a ADH din circulație, ca urmare a alterării funcționale sau anatomice a sistemului supraoptico-retrohipofizar prin: traumatisme craniene, intervenții chirurgicale în regiunea infundibulară sau secționarea înaltă a tijei pituitare, tumori primare ale structurilor hipotalamice sau metastaze neoplazice și, mult mai rar, prin leziuni inflamatorii locale (encefalite virale, tuberculoză, sarcoidoză, granulom eozinofil etc.), leziuni degenerative (scleroză tuberoasă, boală Tay-Sachs, atrofii de etiologie necunoscută), leziuni vasculare (ateroscleroză, sindrom Sheehan) etc., iar în aproape jumătate din cazuri nu i se cunoaște cauza — diabet insipid idiopatic. Consecutiv diminuării sau absenței ADH circulant diureza crește, putînd ajunge la peste 15 l/24 ore, urina avînd osmolalitate între 50 și 200 mOsm/kg și greutate specifică între 1 001 și 1 005.

Polidipsia psihogenă este o afecțiune care seamănă cu diabetul insipid prin poliurie, polidipsie și nivel scăzut al ADH circulant și de aceea uneori creează dificultăți diagnostice. Dar, în timp ce în diabetul insipid scăderea ADH este consecința alterării funcționale sau structurale a sistemului supraoptico-retrohipofizar, în polidipsia psihogenă descărcările de ADH sînt inhibate ca urmare a hipoosmolalității lichidelor organismului datorită ingestiei crescute de apă. Afecțiunea este mai frecventă la femei și de cele mai multe ori a fost precedată de o psihopatie. Hipoosmolalitatea este rareori severă, deoarece de obicei ingestia de lichide nu depășește capacitatea renală de a le elimina.

Diabetul insipid nefrogen este o afecțiune congenitală extrem de rară, predominantă la sexul masculin, ceea ce sugerează o transmitere legată de sex, caracterizată prin neresponsivitate renală atît la ADH circulant, a cărui concentrație este crescută, cît și la perfuzii de ADH exogen. Mecanismul neresponsivității este încă necunoscut, dar demonstrarea producerii insuficiente de cAMP — mediator celular secund al ADH — sugerează existența unui defect enzimatic congenital al sistemului adenilatciclază — cAMP.

Depleția de K^+ și hipokaliemia de diverse cauze (diaree cronică, hiperaldosteronism primar, abuz de diuretice etc.) se însoțesc de poliurie ușoară, prin scăderea capacității de concentrare a urinii. Atribuită ini-

ţial setei crescute sau alterării temporare a secreţiei de ADH, poliuria prin depleţii potasice se datorează scăderii tonicităţii medularei renale de cauze încă necunoscute. Defectul capacităţii de concentrare este reversibil în 1—3 luni după refacerea capitalului de K^+ al organismului.

Hipercalcemia, indiferent de cauza ei (hiperparatiroidism, hipertiroidism, sindromul băutorilor de lapte, intoxicaţia cu vitamină D, sarcoidoză, boală Addison, neoplasme etc.), provoacă o poliurie uşoară, atribuită, cel puţin parţial, scăderii ratei filtrării glomerulare, din cauza depunerilor de calciu în interstiţiul medularei şi distrugerii glomerulilor juxtamedulari. Dar la reducerea capacităţii de concentrare probabil că mai contribuie şi scăderea tonicităţii medularei renale şi diminuarea permeabilităţii nefronului distal pentru apă. Defectul de concentrare este corectabil de obicei în cîteva zile după readucerea calcemiei la normal.

Diureza osmotică este produsă prin prezenţa în urină a unor cantităţi ridicate de substanţe osmotic active, care diminuă, corespunzător concentraţiei lor, capacitatea de concentrare a urinii. Acesta este mecanismul unor diuretice (a se vedea capitolul respectiv); al poliuriei diabetice şi al poliuriei celor cu o dietă bogată în proteine. Insuficienţa renală cronică în stadiul compensat se însoţeşte de asemenea de poliurie, obişnuit de 2,5—3 l pe zi, puţin influenţată de restricţia de lichide şi nerespectînd bioritmul nictemeral. Această poliurie are un mecanism de producere complex, fiind datorată creşterii ratei filtrării glomerulare şi a sarcinii de uree (diureză osmotică) pe fiecare nefron restant, dar şi unui defect al reabsorbţiei apei, consecutiv scăderii responsivităţii de ADH, determinată probabil de alterările metabolismului calciului (a se vedea „Insuficienţa renală cronică").

Siclemia (anemia drepanocitară) se însoţeşte curent de scăderea capacităţii de concentrare a urinii, datorată ocluziei vaselor drepte ale medularei renale prin siclizarea eritrocitară, avînd ca urmare scăderea tonicităţii medulare. Acest mecanism este demonstrat de studiile microradiografice, care au arătat absenţa aproape completă a vaselor drepte şi ischemia severă a medularei la pacienţii cu siclemie.

Amiloidoza renală se complică rareori cu poliurie moderată (3—6 l/24 ore) şi neresponsivitate la ADH exogen, probabil din cauză că „straturile" de amiloid din jurul tubilor colectori inhibă retrodifuziunea pasivă a apei în interstiţiul medular hiperton.

Sindromul Sjögren provoacă multiple defecte tubulare, care se manifestă prin poliurie, aminoacidurie, fosfaturie, pierderi de K^+ şi acidoză tubulară renală. Aceste defecte se datorează probabil microgranuloamelor şi infiltrării interstiţiale cu limfocite.

Sindromul Fanconi se însoţeşte de asemenea de poliurie şi polidipsie, poate datorită asocierii frecvente cu depleţia potasică.

Reluarea diurezei după înlăturarea unei obstrucţii a tractului urinar şi după transplant renal este urmată de o perioadă de poliurie de durată variabilă, explicată atît prin creşterea sarcinii de sodiu şi uree, cît şi prin leziuni tubulare care scad responsivitatea la ADH.

Se mai observă poliurii în diverse afecţiuni cronice printre care: hipertensiune, ciroze, malnutriţie şi anorexie nervoasă, bacteriurie şi pielonefrite, hidronefroză, nefrită de radiaţii, după anumite droguri (carbonat de litiu, amfotericină B, metoxifluran etc.), precum şi în perioada de convalescenţă a unor nefrite acute, cu sau fără edeme şi a unor boli infecţioase (pneumonie, hepatită virală etc.). Mecanismele de producere ale acestor poliurii sînt variate.

Oliguria și anuria

Oliguria și anuria — scăderi ale volumului urinar zilnic sub 1 000 ml și, respectiv, sub 100 ml — sînt expresia incapacității de a dilua maximal urina, instalată ca urmare a acțiunii, separate sau în diverse combinații, a unor variate cauze. Mai rar oligoanuria este consecința excesului de ADH și obișnuit apare ca rezultat al alterării mecanismelor de diluție a urinii.

Excesul de ADH este în anumite condiții rezultatul stimulării mecanismelor fiziologice de control al secreției (hipovolemie și/sau creșterea osmolalității lichidelor extracelulare), de exemplu: după intervenții chirurgicale și traume severe, arsuri întinse și, în general, după orice agresiune severă, precum și în perioada de constituire a edemelor sistemice (cardiace, hepatice, nefrotice). S-a descris însă și un sindrom de hipersecreție inadecvată de ADH, deci nedeclanșat prin stimularea mecanismelor fiziologice tare mențin homeostazia volumului și conicității lichidelor organismului. Acest sindrom a fost inițial descris în asociere cu tumori și afecțiuni pulmonare și cerebrale (carcinom bronhogen, pneumonii bacteriene și virale, tumori și abcese cerebrale, traumatisme cerebrale, hematoame subdurale, tromboze cerebrale, meningite tuberculoase și purulente etc.), iar ulterior a fost observat însoțind diverse alte neoplazii (digestive etc.) și variate afecțiuni (porfirie acută intermitentă, mixedem, aspergiloză pulmonară, disritmia cerebrală etc.), în toate aceste condiții avînd loc descărcări de ADH, sau de substanțe asemănătoare acestuia, din țesuturile afectate (descărcări ectopice). Administrarea unor droguri poate provoca de asemenea descărcări inadecvate de ADH (barbituricele și morfina, anestezicele generale, diureticele, clorpropamida etc.), ca și leziunile iritative directe ale nucleilor supraoptici (encefalită lupică, stimulare persistentă a căilor durerii sau a receptorilor de distensie din cordul drept la comatoși și la paralizați care zac culcați pe spate etc.). În sindromul de descărcare inadecvată de ADH (Bartter-Schwartz), ca de altfel și în cazul descărcărilor hormonului consecutive stimulării directe sau reflexe a sistemului supraoptic-retrohipofizar, se produce hipoosmolalitatea lichidelor extracelulare, eliminarea unei urini mai concentrate decît ar fi justificat de baza gradului de tonicitate a lichidelor organismului și pierderi urinare de NaCl, avînd ca rezultat expansiunea volumului lichidelor extracelulare și hiponatremie (hiperhidratare hipotonă). Pierderile urinare de Na^+ sînt consecința scăderii reabsorbției tubulare a ionului din cauza expansiunii volumului lichidelor extracelulare și se însoțesc de pierderi de K^+ și hipokaliemie, mai ales în cazul unor hipoosmolalități severe (concentrația Na^+ seric sub 110 mEq/l). Studiile efectuate asupra descărcărilor inadecvate de ADH după administrare de diuretice sugerează că hiponatremia ar fi consecința pierderilor de K^+, ionul Na intrînd în celule în schimbul K^+, ceea ce ar avea ca urmare descărcarea de ADH.

Diminuarea RFG, care este caracteristică pentru oricare nefropatie cronică, se însoțește de scăderea capacității de a excreta apă și, ca urmare, la pacienții oligurici se produce hiperhidratare, hiponatremie și chiar convulsii. Cu toate acestea capacitatea de diluție a urinii poate să se mențină aproape normală la pacienții cu insuficiență renală cronică și să se mențină echilibrul hidric, deși RFG este foarte scăzută, atît timp cît nu se face o încărcare inadecvată cu lichide.

Reabsorbția crescută proximală de Na^+, cu scăderea consecutivă a ultrafiltratului în segmentele de diluție ale nefronului, este o altă cauză a oligo-

anuriei. S-a arătat că rinichiul poate produce o urină mai concentrată decît plasma (300—350 mOsm/kg) în absența ADH, dacă este redusă livrarea de ultrafiltrat glomerular în segmentele distale ale nefronului, prin scăderea profundă a fluxului sanguin renal și, consecutiv, a RFG; de asemenea, s-a demonstrat atît la șobolani cu diabet insipid hipotalamic ereditar cît și la oameni cu diabet insipid primar, că se poate excreta urină mai concentrată decît plasma în condiții de hipovolemie, deoarece depleția volumului lichidelor extracelulare reduce livrarea de ultrafiltrat segmentelor de diluție, prin creșterea reabsorbției proximale. Tubii distali și colectori își mențin o oarecare permeabilitate pentru apă și în absența ADH și, ca urmare, fluxul urinar lent prin aceste segmente ale nefronului permite retrodifuziunea apei în interstițiul hiperton al medularei și de aceea urina excretată nu este atît de diluată cît ar trebui să fie pe baza gradului tonicității sistemice. Asemenea reabsorbții crescute de Na^+ în tubul proximal, cu scăderea livrării ultrafiltratului în ansa Henle, sînt cauza hiponatremiei care însoțește deplețiile importante de volum, precum și a scăderii volumului sanguin efectiv circulant din stările edematoase (insuficiența cardiacă congestivă, ciroză, sindrom nefrotic).

Insuficiența corticosuprarenaliană produce un defect de diluție a urinii și frecvent hiponatremie. Cercetările efectuate la șobolani cu diabet insipid adrenalectomizați au demonstrat de asemenea incapacitatea de a dilua maximal urina și, deoarece la aceste animale există o deficiență a producerii de ADH activ, s-a tras concluzia că ADH nu este esențial pentru inhibarea diurezei maxime în insuficiența adrenaliană. La cîinii adrenalectomizați *clearance*-ul apei libere și capacitatea de diluție urinară sînt normale pînă la 4 zile după administrarea unor mari cantități de NaCl, iar dacă se determină depleție de apă și sare capacitatea de diluție este definitiv pierdută, ceea ce dovedește că în insuficiența adrenaliană defectul de concentrare este datorat apei și sării și nu deficienței specifice hormonale. În schimb, la pacienții cu deficit cronic de glucocorticoizi prin hipopituitarism anterior, hidrocortizonul, dar și etanolul, ameliorează capacitatea de diluție urinară și de aceea s-a tras concluzia că, în aceste condiții, defectul de diluție urinară este datorat în parte și secreției insuficiente de ADH.

Anumite droguri exercită de asemenea efecte antidiuretice prin creșterea sensibilității tubilor la ADH, prin potențarea efectului tubular al ADH sau prin stimularea descărcărilor retrohipofizare de ADH. Clorpropamida, un agent hipoglicemiant larg utilizat, produce antidiureză, cel puțin parțial, prin creșterea responsivității tubilor renali la ADH circulant, nefiind activ la pacienți cu diabet insipid nefrogen sau la șobolani în absența totală a ADH, dar și prin potențarea acțiunii ADH de creștere a permeabilității tubulare pentru apă. Efecte antidiuretice exercită o serie de alte droguri printre care: ocitocina, asemănătoare structural cu ADH, care produce retenție trecătoare de apă la gravide, morfina, barbituricele, anestezicele generale și agenții β-adrenergici (izoproterenol) prin stimularea descărcărilor de ADH etc.

Oligoanuriile pot fi produse prin cauze secretoare și sînt, la rîndul lor, extrarenale (insuficiența cardiacă, pierderi de lichide electrolitice prin diaree, vărsături, laxative, transpirații abundente etc., situații în care urina este foarte concentrată și bogată în substanțe dizolvate), sau renale (nefropatii acute, stadiul decompensat al insuficienței renale cronice etc. situații în care urina este hipotonă), precum

și prin cauze excretoare, printr-un obstacol mecanic pe căile urinifere (calcul pe conduct unic, tumori prostatice, fibroză retroperitoneală, tumori pelvine etc.) (a se vedea „Insuficiența renală acută").

Proteinuria

Prezența în urină a unor cantități crescute de proteine este un simptom obișnuit în nefropatii, rareori afecțiunile renale evoluînd fără pierderi urinare de proteine, ca simptom inițial sau chiar unic. De aceea precizarea aspectelor cantitative și calitative ale proteinuriei constituie o metodă prețioasă atît pentru diagnosticul cît și pentru urmărirea evoluției nefropatiilor. Dar proteinuria nu este patognomonică bolilor renale, ci poate fi întîlnită, sub formă intermitentă sau permanentă, într-o serie variată de afecțiuni extrarenale care afectează în cursul evoluției lor și rinichiul, în afecțiuni caracterizate prin hemoragii și/sau infecții ale tractului urinifer, precum și în cadrul unor anomalii ale adaptării hemodinamicii renale.

Membrana glomerulară nu este total impermeabilă pentru proteinele plasmatice, la cîine lichidul din tubii proximali conținînd 2,5—5,0 mg proteine/ 100 ml (8). Pe baza cercetărilor experimentale se admite că la om zilnic filtrează glomerular 5—30 g proteine plasmatice (21), în special proteine cu greutate moleculară mică, ce vor fi apoi reabsorbite în segmentul proximal și, într-o măsură mai redusă, în segmentul distal al nefronului, astfel încît în urina definitivă se va elimina doar aproximativ 1% din totalul proteinelor filtrate. Reabsorbția proteinelor din ultrafiltratul glomerular se face prin pinocitoză (11) și pare a fi selectivă, unele proteine reabsorbindu-se aproape total (albumina), altele parțial (lizozimul) și altele deloc (amilaza). Capacitatea de reabsorbție tubulară a proteinelor nu este încă precis determinată, dar probabil că depășește doar cu puțin sarcina filtrată. Dacă se admite că în condiții fiziologice cantitatea de albumină din ultrafiltratul glomerular este de 10—20 mg/l, atunci tubii reabsorb zilnic între 1,8 și 3,6 g albumină. Proteinele reabsorbite apar în celulele tubulare sub forma unor picături hialine, atît în condiții fiziologice cît mai ales în nefropatiile caracterizate prin creșterea permeabilității membranei filtrante glomerulare.

Cercetările asupra mecanismelor filtrării glomerulare, în special cele bazate pe *clearance*-ul unor polimeri macromoleculari inerți (dextrani și polivinilpirolidon) cu greutăți moleculare variabile, au evidențiat o reducere bruscă a *clearance*-ului cu creșterea dimensiunilor moleculare, *clearance*-ul căzînd de la 95% din RFG la 5% odată cu creșterea dimensiunilor de la 25 la 50 Å. Pornindu-se de la premiza că membrana bazală glomerulară, principala structură de care depinde filtrarea macromoleculelor, ar avea o structură poroasă cu pori de dimensiuni egale cuprinși între 35—96 Å, s-a ajuns la concluzia că rinichiul ar avea un „prag" care corespunde greutății moleculare de 90 000. Dar aceste rezultate nu pot fi transpuse la permeabilitatea glomerulară pentru proteine, deoarece polimerii străbat atît membranele naturale cît și pe cele semipermeabile mai rapid decît proteinele serice, probabil din cauza diferențelor dintre anumite caracteristici moleculare (încărcătură electrică, sferă de hidratare, structură terțiară etc.) și membrana bazală glomerulară nu s-a dovedit a avea pori ci constă într-un gel hidratat. Dealtfel și între diversele fracțiuni proteice plasmatice există diferențe de filtrare, datorate altor

factori în afara greutăţii moleculare. Astfel hemoglobina (greutate moleculară 64 500) se elimină rapid în urină dacă se află liberă în plasmă, în timp ce albumina (greutate moleculară 65 000) filtrează doar într-o măsură foarte redusă, iar alte fracţiuni proteice plasmatice cu moleculă mai mică şi care au concentraţii destul de mari (orosomucoidul greutate moleculară 40 000, concentraţie 1 g/l şi α_1-antitripsina greutate moleculară 45 000, concentraţie 2,5 g/l) nu ajung în condiţii fiziologice în urină. Aceste constatări au stat la baza unor studii largi care au adus o serie de precizări asupra mecanismelor care controlează filtrarea glomerulară şi funcţiile tubulare, reglînd excreţia proteinelor în urină (a se vedea şi capitolele respective).

Proteinuria apare atunci cînd este depăşită capacitatea tubulară de reabsorbţie a proteinelor din ultrafiltrat, ca urmare a creşterii ratei filtrării lor din cauza lezării glomerulare (glomerulonefrite, sindrom nefrotic etc.), sau cînd aceste mecanisme tubulare de transport sînt blocate consecutiv eliminărilor urinare crescute de hemoglobină, albumină, aminoacizi etc. sau sînt lezate (intoxicaţii cu săruri de Pb, Hg, Ur, Cu etc.).

Clasificarea proteinuriilor

Proteinuriile pot fi clasificate pe baza mecanismului lor de producere în: prerenale, renale şi postrenale (tabelul VIII).

Proteinuriile prerenale

Proteinuriile prerenale, extrarenale, sau prin prea plin *(overflow proteinuria)*, sînt caracterizate prin pierderi urinare de proteine cu greutate moleculară mică, filtratul glomerular şi tubul renal fiind normale. Se pot diferenţia două tipuri de proteinurii prerenale:

— Proteinuriile datorate prezenţei în plasmă a unui exces de proteine cu greutate moleculară redusă, în mod normal absente sau prezente în urină doar în concentraţii foarte mici, a căror concentraţie urinară creşte atunci cînd sarcina filtrată depăşeşte capacitatea de reabsorbţie tubulară. Asemenea situaţii sînt observate în numeroase circumstanţe printre care: hemoglobinurii paroxistice (nocturnă, la rece, de marş), hemolize intravasculare masive, mioglobinurii (distrugeri musculare întinse), eliminări de α-globuline rezultate din ţesuturi distruse (arsuri, traumatisme, intervenţii chirurgicale, neoplazii), lizozimurii (leucoze), amilazurii (pancreatite) etc. Dar şi alte proteine plasmatice normale pot fi prezente în urina definitivă fără afectări glomerulare, dacă concentraţia lor creşte foarte mult (perfuzii mari de plasmă).

— Proteinurii datorate prezenţei în plasmă a unor proteine anormale (patologice), exemplul cel mai cunoscut fiind reprezentat de proteina Bence-Jones, o globulină cu moleculă mică ce precipită în soluţii acide la temperaturi între 40—60° şi de obicei se redizolvă la fierbere, constituită din fragmente de imunoglobuline (lanţuri uşoare λ sau K), prezentă în plasmă în diverse afecţiuni de sistem (mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, gamapatiile monoclonale benigne, boala Hodgkin, reticuloendoteliomul, reticulosarcomul etc.). Datorită variaţiei dimensiunilor şi gradului lor de polimerizare *clearance*-ul transglomerular al acestor proteine are mari variaţii, de la valori inferioare *clearance*-ului albuminelor pînă la 80% din rata filtrării glomerulare. S-au descris şi pierderi urinare de lanţuri grele anormale (boala Franklin), dar acestea apar mai frecvent în condiţiile existenţei de leziuni glomerulare.

În grupul proteinelor anormale care trec printr-un filtru glomerular normal trebuie incluse şi proteinuriile acetosolubile (hepatopatii, vicii alimen-

TABELUL VIII

CLASIFICAREA PROTEINURIILOR

Proteinurii

- **A. Prerenale (Proteinuria Over-Flow)**
  - I. *Exces plasmatic de proteine normale cu greut. molec. mică*
    - — Hemoglobinurii paroxistice
    - — Mioglobinurii
    - — Lizozimurii
    - — Amilazurii
  - II. *Apariția în plasmă de proteine patologice (anormale)*
    - — Proteina Bence-Jones
    - — Lanțuri grele de Ig
    - — Albumine acetosolubile
    - — Albumoze etc.
- **B. Renale**
  - I. *Proteinuria fiziologică*
  - II. *Proteinuria glomerulară*
    - → *Selectivă* / *Neselectivă*
    - → *Permanente*
      - Medicală
      - Chirurgicală
    - → *Intermitente (Funcționale)*
      - P. de efort
      - P. ciclică a adolescentului
      - P. postprandială
      - P. ortostatică
      - P. lordotică
      - P. prin excitanți mecanici sau termici
      - P. neurologică
      - P. de stază
  - III. *Proteinuria tubulară*
    - Tubolopatii congenit.
    - Tubulopatii toxice
    - Boli metab. cu răsunet renal
    - Nefrita tubulointerstițială acută
    - Nefrita tubulointerstițială cronică
    - Transplantul renal
    - Tuberculoză
- **C. Postrenale (Nefrourologice)**
  - Derivate din rinichi
    - a. Prot. Tamm-Horsfall
    - b. Membrana bazală glom.
    - c. Prot. tubulare (enzime)
  - Derivate din plasmă
    - — IgA
    - — Alte imunoglobuline

tare, regim lactat exagerat), albumozele (boli febrile, afecțiuni gastroenterohepatice), proteinuriile de origine digestivă (insuficiența secretorie digestivă) și cele din cursul seroterapiei.

Proteinuriile renale

Proteinuriile renale cuprind proteinurii fiziologice și patologice.

I. Proteinuriile fiziologice constau în eliminarea a 50—100 mg/24 ore (8—10 mg/100 ml urină la o diureză de 1 000—1 500 ml/24 ore, 5 ml/oră sau 0,04—0,08 ml/min), cantități care pentru a putea fi evidențiate este necesar ca urina să fie concentrată de 100—200 de ori. Electroforeza proteinelor urinare a arătat că, în timp ce în ser raportul albumine/globuline este de 1,5, în urină raportul devine 5,1, cu toate că ar trebui să predomine albuminele, care au greutate moleculară mai mică și deci pot străbate mai ușor filtrul glomerular. Diferitele fracțiuni proteice eliminate în urină în condiții fiziologice au origine plasmatică sau urinară.

— Proteinuriile urinare de origine plasmatică reprezintă 2/3—3/4 din totalul proteinuriei fiziologice și pot fi grupate în raport de dimensiunile moleculare, greutatea moleculară, sarcina electrică etc. Pe baza greutății moleculare se pot diferenția 3 categorii: proteine cu greutate moleculară mai mare de 90 000, proteine cu greutate moleculară cuprinsă între 90 000 și 40 000 și proteine cu greutate moleculară sub 40 000. Proteinele plasmatice cu greutate moleculară mai mare de 90 000 sînt absente din urină, sau se găsesc doar în cantități minime. Astfel IgM și β_2-lipoproteina nu au fost identificate în urină, α_2-macroglobulina se găsește ca urme, iar fibrinogenul este prezent în concentrații foarte mici și este degradat. În schimb, în urină se găsește IgG în concentrații relativ mari (3,2 mg/24 ore), *clearance*-ul său fiind apropiat de cel al albuminei, datorită fie producerii locale a imunoglobulinei, fie formării ei din lanțurile peptidice filtrate glomerular, fie reabsorbției scăzute în tubii proximali. Dintre proteinele cu greutate moleculară între 90 000 și 40 000 menționăm albumina, care se elimină zilnic în cantitate medie de 10 mg. Proteinele cu greutate moleculară sub 40 000, deși se găsesc în concentrații mici în plasmă, constitue o parte importantă a proteinuriei fiziologice. Din această categorie menționăm: α_2-microglobulina, β_2-microglobulina, lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor, fragmentele Fc și post-γ-proteina. În sfîrșit, în urina normală se excretă și proteine cu activitate enzimatică, deoarece avînd o moleculă mică pot străbate liber filtrul glomerular (lactatdehidrogenaza, în special izoenzimele, I, II, IV și V, amilaza, uropepsina și uropepsinogenul, tripsina, adenilatkinaza, aminopeptidazele, lizozimul etc.), precum și hormoni proteici, printre care insulina (greutate moleculară 5 734), hormonii gonadotropi pituitari (FSH — greutate moleculară 31 000 și LH — greutate moleculară 26 000).

— Proteinele urinare care nu provin din sînge sînt secretate de nefron, la bărbat și de glandele sexuale anexe (prostată, vezicule seminale), sau sînt secretate specific din plasmă sau, în sfîrșit, rezultă prin catabolismul și pierderea proteinelor structurale renale. Din prima categorie cea mai importantă este glicoproteina Tamm-Horsfall (uromucoid), cu greutate moleculară peste 100 000 și structură filamentoasă, un amestec de doi polimeri, unul cu constantă de sedimentare 29 S, celălalt cu 65 S și greutăți moleculare de 7^{-6} și, respectiv, 281^{-6}. Pe baza studiilor de imunofluorescență s-a stabilit că uromucoidul este produs de celulele ramurii ascendente a ansei Henle și ale tubului contort

distal, dar cu un antiser specific au fost evidențiate substanțe antigenic similare în mușchi, grăsime, piele și fascia lombosacrată. Glicoproteina Tamm-Horsfall posedă proprietăți hemaglutinante ale unor virusuri și reprezintă componenta chimică principală a cilindrilor urinari (12). O altă componentă proteică urinară este IgA, constituită din fracțiunea serică filtrată glomerular sau elaborată de celulele plasmocitare din interstițiul renal, căreia i s-a atașat piesa secretoare secretată de către celulele tubulare. Eliminarea urinară de macromolecule rezultate prin distrugerea celulelor glomerulare și tubulare sau a membranei bazale glomerulare (histurie), precum și a produșilor de degradare a fibrinei (mai ales E) se produce numai în cazul unor afecțiuni renale (20). În episoadele de rejecție a rinichiului transplantat s-au evidențiat în urină fragmentele D și E rezultate din degradarea fibrinei, care dispar prin intensificarea imunosupresiei (2). În urina normală se mai găsesc și cantități apreciabile de mucopolizaharide a căror origine este încă necunoscută (1).

Majoritatea proteinelor urinare provin deci din plasmă prin filtrare glomerulară, iar la nivelul tubilor are loc atît reabsorbția parțială a acestor proteine cît și secreția altor proteine. Mai mult de jumătate din proteinuria fiziologică este reprezentată de proteine care nu au fost reabsorbite, iar restul sînt în cea mai mare parte proteine pierdute neselectiv, reflectînd exsudări de limfă sau plasmă.

Studiul proteinuriei fiziologice are o importanță deosebită în următoarele circumstanțe:

— în evoluția sindromului nefrotic prezența proteinuriei fiziologice reprezintă un semn de vindecare sau de remisiune completă, în timp ce excreția unor cantități anormale de albumină sau de siderofilină traduce o remisiune incompletă sau anunță o recidivă;

— în glomerulonefrita acută sau în nefropatia din purpura reumatoidă, proteinuria fiziologică este un semn de vindecare, dar cînd este însoțită de eliminări de α_2-macroglobuline atestă persistența leziunilor renale;

— în proteinuriile intermitente aparent primitive existența unui traseu de proteinurie fiziologică în urinile recoltate în clinostatism pledează pentru caracterul lor pur funcțional, iar identificarea traseelor urinare de zi și de noapte demonstrează prezența leziunilor organice (nefropatie latentă).

II. Proteinuriile patologice se clasifică pe baza mecanismului și locului de producere în glomerulare și tubulare.

1. Proteinuriile glomerulare, cele mai importante prin frecvența lor, apar ca o consecință a creșterii permeabilității membranei bazale glomerulare datorită unor procese inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), sau hipoxiei generale sau locale (stază renală, insuficiență cardiacă, compresiuni sau torsiuni ale pediculului renal).

În condiții fiziologice permeabilitatea membranei glomerulare este selectivă și ca urmare *clearance*-ul substanțelor macromoleculare scade proporțional cu creșterea greutății moleculare. Aprecierea alterării permeabilității membranei glomerulare și a selectivității ei se poate face, pornind de la premiza că filtrul glomerular cu cît este mai lezat va lăsa să treacă proteine plasmatice cu greutate moleculară mai mare, prin determinarea *clearance*-urilor unor fracțiuni proteice pure a căror greutate moleculară este cunoscută (siderofilina, γ-globulina, α_2-macroglobulina). De obicei *clearance*-ul diverselor proteine se exprimă în procente comparativ cu cel al transferinei. În funcție de creșterea greutății moleculare, *clearance*-

ul diferitelor fracţiuni proteice plasmatice creşte proporţional: orosomucoid, albumină, transferină, ceruloplasmină, IgG, IgA şi α_2-macroglobulină. Relaţia dintre *clearance* şi greutatea moleculară nu se menţine şi pentru celelalte proteine serice din cauza variaţiei dimensiunilor moleculare, datorită fragmentării sau a altor acţiuni şi excreţiei specifice sau reabsorbţiei lor în tubii renali. Recent au fost determinate *clearance*-uri crescute ale IgG, dar nu s-au găsit reduceri ale dimensiunilor moleculelor de IgG din ser sau urină care să justifice creşterile observate (3).

În funcţie de gradul de selectivitate glomerulară, proteinuriile sînt grupate în selective şi neselective, clasificare importantă pentru diagnostic, prognostic şi terapeutică:

— Proteinuriile selective, prezente în cazul unor leziuni glomerulare minime, constau în special din albumină (pînă la 85% din total), uneori însoţită de pierderi de globuline cu greutate moleculară mică (α_1-globuline, siderofilină etc.),

— Proteinuriile neselective (globale) însoţesc în general leziunile glomerulare severe şi sînt caracterizate prin pierderea în urină atît a albuminei cît şi a tuturor celorlalte fracţiuni proteice plasmatice, inclusiv a macroglobulinelor.

Proteinuriile selective au un prognostic bun şi indicaţie pentru corticoterapie sau medicaţie imunosupresoare, în timp ce proteinuriile neselective au un prognostic sever şi contraindică utilizarea celor două mijloace terapeutice menţionate.

În proteinuriile glomerulare examenele histopatologice evidenţiază uneori leziuni glomerulare minime, membrana bazală intactă şi leziuni cu sediul la nivelul stratului podocitar, în special aglutinarea pedicelelor, sugerînd că factorul primar ar fi permeabilitatea anormală a membranei bazale faţă de proteine şi leziunile stratului epitelial ar fi secundare proteinuriei, alteori leziunile filtrului glomerular sînt severe şi constau în modificări calitative şi cantitative ale membranei bazale, asociate cu depuneri de substanţe străine pe versantul endotelial, epitelial al membranei sau chiar la nivelul ei. Aceste constatări sînt derutante, deoarece în primul caz, cînd filtrul renal apare subţiat, proteinuria este redusă, iar în cel de al doilea, deşi filtrul renal este mult îngroşat, proteinuria este abundentă. De aceea se ridică problema corelaţiilor dintre lezarea filtrului renal şi permeabilitatea sa pentru macromolecule şi chiar este pusă în discuţie importanţa membranei bazale în producerea proteinuriei. Cercetări recente au precizat existenţa unui factor antiproteinuric, de care ar depinde permeabilitatea membranei bazale a glomerulului şi a cărui lipsă ar putea provoca proteinurie fără leziuni vizibile ale membranei bazale.

În funcţie de durată, proteinuriile glomerulare se clasifică în intermitente şi permanente:

a) Proteinuriile intermitente (funcţionale) sînt în general benigne şi apar în cursul unor variate condiţii care afectează temporar hemodinamica renală şi secundar acesteia alterează permeabilitatea membranei glomerulare. Aceste proteinurii sînt prezente numai în unele probe de urină şi lipsesc din altele chiar în cursul aceleeaşi zile, sînt neselective şi nu se însoţesc de alte simptome (citologia urinară şi probele funcţionale renale sînt normale, sindromul hipertensiv absent). Din acest grup de proteinurii cele mai cunoscute sînt următoarele:

— Proteinuria de efort, care apare la 10—30% din subiecţii normali supuşi unor eforturi fizice intense, are un caracter trecător, fiind prezentă doar în prima probă de urină recoltată după încetarea efortului şi dispare obişnuit după cîteva minute de

odihnă, deşi uneori eliminările crescute de proteine se menţin 2—3 zile, are intensitate variabilă în funcţie de puterea efortului, se însoţeşte uneori de microhematurie şi cilindrurie şi are un caracter predominant tubular.

Patogenia proteinuriei de efort implică în special modificări hemodinamice renale (scăderea FSR, a RFG) cu scăderea consecutivă a fluxului urinar şi alterarea permeabilităţii membranei glomerulare (19), dovadă fiind constatarea că haptoglobina tip 2—1 (greutate moleculară >100 000), absentă în urina subiecţilor normali, apare după un efort puternic. Deoarece nu s-a putut stabili nici o corelaţie între greutatea moleculară a diferitelor proteine (amilază şi lizozim) şi *clearance*-ul lor renal în efort, se admite şi intervenţia unor alterări ale mecanismelor tubulare de reabsorbţie a proteinelor, care s-ar satura pentru unele fracţiuni proteice înaintea altora, din cauza scăderii fluxului sanguin prin plexul peritubular sau a heterogenităţii nefronilor şi a scurtcircuitării temporare a funcţiei de filtrare a unora. Prezenţa a numeroşi cilindri în urină după efort dovedeşte intensificarea secreţiei de uromucoid de către celulele nefronului distal.

— Proteinuria ortostatică este prezentă la 3—5% din adulţii sănătoşi, mai ales la tineri şi adolescenţi, după o oră sau mai multe de stat în picioare, în special nemişcat (soldaţii în gardă) şi dispare rapid în clinostatism. Obişnuit cantitatea de proteine care se pierde prin urină în ortostatism variază de la urme pînă la 1 g/100 ml şi numai excepţional se găsesc valori de 5 g/100 ml. Studii efectuate pe un lot de voluntari sănătoşi au precizat că în poziţie culcată eliminările urinare de albumină au fost în medie de 1,1 μg/min, iar în ortostatism de 12 μg/min, în ambele situaţii proteinuria fiind sub limita decelabilă prin testele calitative de rutină (21). Studiile electroforetice şi imunoelectroforetice au arătat că spectrul proteinelor prezente în urină după ortostatism este similar celui seric. Deoarece orice leziune glomerulară latentă se însoţeşte de proteinurie în ortostatism, iar proteinuriile preexistente se accentuează prin trecerea din clinostatism în ortostatism, diagnosticul de proteinurie ortostatică se va stabili numai după un examen foarte atent al pacientului, pentru a exclude existenţa unor afecţiuni renale prezente sau preexistente, care nu se manifestă prin semne clinice sau de laborator. Clasic se admite că proteinuria ortostatică este benignă, dar cercetări mai recente au demonstrat în 50% din cazuri existenţa unor leziuni renale minime, difuze sau focale, glomerulare, interstiţiale sau vasculare şi de aceea uneori proteinuria poate deveni permanentă ca expresie a constituirii unei nefropatii. S-a susţinut (9) că proteinuria ortostatică ar dispare cu timpul la peste 1/3 din bolnavi şi s-ar permanentiza numai atunci cînd este însoţită de hematurie, leucociturie, infecţie urinară, hipertensiune arterială etc. Dar în aceste cazuri se pune întrebarea dacă a fost o proteinurie ortostatică sau proteinuria era de fapt manifestarea unei nefropatii şi se accentua doar prin ortostatism.

Patogenia proteinuriei ortostatice este încă insuficient lămurită. Cei mai mulţi autori atribuie această tulburare funcţională diminuării intense a irigaţiei renale cu hipoxie consecutivă, instalată ca urmare a intensităţii neobişnuite a modificărilor hemodinamice adaptative declanşate de ortostatism, dovadă fiind faptul că la animalele de experienţă ortostatismul nu mai provoacă proteinurie după denervare renală. Alţi autori susţin că tulburarea hemodinamicii renale este consecinţa stazei venoase, bazîndu-se pe constatarea că proteinuria ortostatică este prezentă mai ales la su-

biecţi cu lordoză lombară accentuată, poate fi provocată şi în clinostatism dacă se realizează o lordoză accentuată prin plasarea unui sul sub lombe şi a fost demonstrată la bolnavii cu hepatomegalie în clinostatism, datorită compresiunii venei renale prin bascularea ficatului.

— Proteinuria lordotică este inclusă de mulţi autori, împreună cu cea ortostatică, în proteinuriile posturale. Pe un lot de 130 subiecţi sănătoşi de sex masculin între 7 şi 22 de ani, la 6 s-a evidenţiat prezenţa unei proteinurii ortostatice, iar la ceilalţi, după o hiperextensie dorsală de 30 minute, la 58 (46, 7%), a apărut o proteinurie importantă, în unele cazuri pînă la 5 mg/min. Proteinuria lordotică predomină la subiecţi tineri, la care frecvenţa poate ajunge la 92% şi este consecinţa unor tulburări hemodinamice renale similare celor ale proteinuriei ortostatice.

— Proteinuria prin excitanţi mecanici (palpare, lovire) şi prin excitanţi termici (frig, cald) este frecvent întîlnită. Astfel expunerea organismului la frig, uneori chiar o simplă baie rece de picioare, este urmată de proteinurie, al cărui mecanism de producere este reprezentat de declanşarea sub acţiunea frigului a unor reflexe cutaneo-renale care diminuă rapid şi temporar irigaţia nefronilor, sau de intervenţia unor mecanisme imune (alergia la frig). Frecvent în cursul bolilor febrile, mai ales la pacienţi foarte tineri sau foarte bătrîni, apare o discretă proteinurie însoţită de cele mai multe ori de oligurie. Proteinuria febrilă a fost explicată prin creşterea intensă a RFG, cu creşterea corespunzătoare a filtrării proteinelor şi prin leziunile glomerulare reversibile, produse de complexele AG—AC circulante. Deoarece în aceste condiţii este foarte greu uneori a diferenţia proteinuriile datorate unei tulburări funcţionale renale de cele prin leziuni organice (glomerulare sau interstiţiale), din punct de vedere practic este mai prudent ca proteinuriile febrile să fie considerate a avea un substrat organic trecător sau persistent.

— Proteinuria postprandială decelată la unele persoane este consecinţa unei alergii la anumite alimente sau a eliminării prin urină a unor proteine cu moleculă mică (pseudoalbuminele digestive etc.).

— Proteinuria ciclică a adolescentului atinge valori maxime între orele 13—17 şi 19—23 şi de aceea se admite că ar avea o etiologie hepato-digestivă.

— Proteinuria însoţitoare a unor afecţiuni neurologice (traumatisme cerebrale, hemoragii cerebrale şi meningiene, ramolismente cerebrale, crize de epilepsie etc.) este de intensitate moderată sau puternică şi ar fi consecinţa tulburărilor hemodinamice renale declanşate de excitarea sistemului nervos simpatic.

— Proteinuria de stază apare în cursul insuficienţei cardiace, edemului pulmonar acut, pericarditei constrictive, este de intensitate moderată, diminuă şi dispare progresiv odată cu retrocedarea fenomenelor de insuficienţă cardiacă ca urmare a tratamentului cardiotonic şi cu diuretice şi este consecinţa stazei venoase renale.

b) Proteinuriile permanente (organice) apar în afecţiuni renale, chirurgicale sau medicale, sînt prezente în toate probele de urină timp de multe zile şi obişnuit, dar nu obligatoriu, sînt mai intense comparativ cu proteinuriile funcţionale. Asemenea proteinurii sînt caracteristice pentru unele nefropatii glomerulare (amiloidoză, diabet zaharat, colagenoze, boală lupică etc.). S-au observat şi proteinurii permanente, minime, izolate, în care studiile sistematice morfopatologice au demonstrat existenţa unor nefropatii (glomerulare, interstiţiale sau vasculare) care evoluau latent.

2. Proteinuriile tubulare pot avea 3 mecanisme de producere și anume:

— scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor filtrate normal prin glomeruli;

— secreția unor proteine datorită unui proces inflamator (proteinurie exsudativă);

— decuamarea epiteliului tubular, mecanismul principal fiind primul. Cercetările imunoelectroforetice au arătat un tablou asemănător cu cel al proteinuriei fiziologice, net diferit de cel al proteinuriei glomerulare, ceea ce sugerează că în proteinuriile tubulare funcția glomerulară este normală. Dar prezența „proteinelor tubulare" în urina multor pacienți cu proteinurie glomerulară masivă atestă saturarea maximă a capacității de reabsorbție tubulară pentru proteine și dovedește că proteinuria tubulară poate fi prezentă și în leziuni glomerulare. (26)

Proteinuria tubulară este caracterizată prin prezența unor proteine cu greutate moleculară mică (post-γ-globulina greutate moleculară 10 000, β_2-imunoglobulina greutate moleculară 11 600, lizozimul greutate moleculară 14 000 etc.), în timp ce albumina se află în cantități neglijabile. Antiserurile preparate față de urina concentrată de la pacienții cu suferințe tubulare au evidențiat aceleași fracțiuni imunoelectroforetice ca în proteinuria fiziologică, diferențele fiind doar de ordin cantitativ. Toate proteinele prezente în urina bolnavilor cu suferințe tubulare sînt prezente și în urina normală și au aceeași origine plasmatică și reno-urinară, ca și cele din proteinuria fiziologică. Proteinuria tubulară nu este expresia unei infecții urinare, apărînd independent de leucociturie și deci nu poate fi atribuită lizei leucocitelor din urină; de asemenea proteinuria tubulară este independentă de gradul insuficienței renale și de debitul proteic urinar, apărînd la proteinurii mai mari de 1 g/24 ore.

Proteinuria tubulară apare în următoarele circumstanțe:

— tubulopatii congenitale: sindromul Albright-Butler, acidoza renală tubulară primitivă, sindromul Fanconi, sindromul Bartter, hipokaliemia cronică cu hiperkaliurie etc.;

— tubulopatii toxice exogene (intoxicații cu săruri de Cd, Ur, Hg etc.) și endogene (cistină, lanțuri ușoare de Ig);

— suferințe metabolice generale cu răsunet renal; boala Wilson, galactozuria, glicogenoza tip I (von Giercke) etc.;

— nefrita tubulo-interstițială acută ce provoacă o proteinurie de 1—2 g/24 ore care poate persista 5—6 luni;

— nefropatiile interstițiale cronice (pielonefrita cronică, nefropatia endemică balcanică), în care se poate asocia și o proteinurie glomerulară;

— insuficiența renală cronică prin filtrare glomerulară redusă;

— criza de rejet a rinichiului transplantat.

Proteinuriile postrenale

Proteinuriile postrenale (subrenale, nefrourogenice) sînt prezente în afecțiuni renale chirurgicale (litiază nefropielică, tuberculoză renală, maladia polichistică renală, cancer renal, pielonefrită etc.), sau în afecțiuni ale tractului urinar (pielite, cistite, calculoză vezicală etc.). Aceste proteinurii, care nu depășesc obișnuit valorile de 1—1,5 g/zi, pot fi consecința a 3 mecanisme:

— proteina eliminată prin urină este un produs normal de secreție al nefronului, ca de exemplu proteina Tamm-Horsfall, care se elimină zilnic în cantitate de aproximativ 50 mg și a cărei eliminare nu crește în nefropatii. În pielonefrite s-a pus în evidență în plasmă proteina însăși sau

anticorpi față de această proteină, ca urmare a eliberării ei din rinichiul lezat;

— proteina eliminată provine din plasmă (în infecțiile parenchimatoase renale s-a găsit în urină IgA, iar în litiaza renală o altă proteină plasmatică);

— proteina care se pierde prin urină provine din ruperea și distrugerea elementelor structurale renale (membrana bazală glomerulară, enzime tubulare etc.) datorită unor mecanisme imunologice sau toxice. În această grupă trebuie inclusă și chiluria (a se vedea subcapitolul respectiv).

Chiluria

Chiluria este caracterizată prin aspectul lactescent sau grăsos al urinilor, ca urmare a stabilirii unor comunicări anormale între sistemul limfatic și tractul urinifer. Uneori chiluria este intermitentă, apărînd doar în ortostatism, alteori este accentuată de clinostatism (24). Aproape întotdeauna chiluria este consecința unui obstacol pe circulația mecanică prin filarii (Wuchereria Bancrofti) și de aceea chiluria se observă mai ales în regiunile cu filarioză endemică. S-a incriminat și intervenția, mai rară și pusă la îndoială de alți autori, a altor parazitoze (echinococoză, cisticercoză, ascaridioză) și chiar a malariei. S-au observat chilurii și de cauze neparazitare (10), datorate unui anevrism sau unor malformații limfatice, sau compresiunii canalului toracic de către tumori retroperitoneale, abcese, ganglioni limfatici calcificați, anevrism aortic, uter gravid etc. Obstrucția sau compresiunea vaselor limfatice uneori este urmată de stază deasupra obstacolului, mai ales postprandial, apoi de constituirea unui anevrism limfatic în peretele tractului urinifer, care se poate rupe, punînd în comunicare limfaticele interstițiale sau retroperitoneale cu lumenul bazinetului, ureterelor sau vezicii, cel mai frecvent cu fornixul caliceal.

Aspectul lăptos caracteristic al urinii se datorează chilomicronilor, lipuria putînd varia între 2 și 40 g/l și fiind însoțită de proteinurie de la urme pînă la cîteva grame la litru, cu un tablou electroforetic similar serului sanguin. Caracteristic pentru chilurie este apariția în urină a fibrinogenului, absent din oricare alt tip etiologic de proteinurie, care poate coagula și să producă obstrucții mecanice ureterale cu colici nefretice consecutive. Centrifugarea urinii nu separă chilul, iar prin sedimentarea urinii se separă 3 straturi: cel superior constituit de lipide, cel mijlociu de culoare rozată, adesea cu cheaguri fibrinoase și cel inferior conținînd sînge și debriuri. Adesea chiluria este însoțită de o hematurie microscopică și o piurie banală. În majoritatea cazurilor chiluria este urmată de infecție urinară și adesea de alterări ale stării generale și subnutriție (9).

Hemoglobinuria

În condiții fiziologice hematiile îmbătrînite sau defecte sînt înlăturate din circulație de către macrofagele SRH prin mecanisme complexe, care cuprind cel puțin 3 etape:

— lezarea — producerea unei alterări critice, prehemolitice, mediată în cazul eritrocitului îmbătrînit de un defect biochimic intracorpuscular sau de un agent extracorpuscular,

— sechestrarea — acumularea eritrocitelor lezate în sinusoidele bogate în celule aparţinînd SRH şi

— degradarea în lisofagosomul macrofagelor SRH.

Procesele fiziologice de hemoliză înlătură zilnic din circulaţie 0,85% din totalul eritrocitelor şi eliberează aproximativ 6 g hemoglobină. Hemoglobina (Hb) este catabolizată imediat, eliberînd fierul care este reutilizat de măduva hematogenă pentru formarea unor noi eritrocite sau este eliberat în circulaţie, de unde va fi extras de ficat şi de alte organe care îl depozitează, iar hemul este transformat prin etape succesive în bilirubină, care este eliberată în sînge, de unde va fi extrasă de hepatocite şi secretată în bilă. Aproximativ 10% din eritrocite sînt hemolizate intravascular şi hemoglobina eliberată suferă o disociaţie în dimeri ab, care vor fi legaţi stoichiometric de o α_2-globulină plasmatică — haptoglobina (Hp) —, cu care formează un complex macromolecular Hb-Hp, care va fi înlăturat lent din sînge de către macrofagele SRH, cu o rată de aproximativ 10 mg/100 ml plasmă/oră, Hb suferind aceleaşi modificări ca şi cea eliberată prin hemoliza extravasculară. Capacitatea totală de fixare a hemoglobinei de către haptoglobina plasmatică este de 75—175 mg Hb/100 ml plasmă, echivalînd cu Hb din 11 ml eritrocite şi depăşind cantitatea de Hb eliberată în plasmă în cadrul proceselor de hemoliză fiziologică. Eventualele mici cantităţi de Hb liberă din plasmă filtrează glomerular şi sînt captate de către celulele tubulare, astfel încît în urină nu se elimină deloc Hb.

În cazul unor hemolize intravasculare masive este depăşită atît capacitatea haptoglobinei de a fixa Hb, cît şi capacitatea tubilor de a reabsorbi Hb din ultrafiltratul glomerular şi ca urmare Hb apare în urină — hemoglobinurie. Pragul renal al Hb corespunde unei concentraţii plasmatice de 0,5—1,4 g/l şi depinde în primul rînd de concentraţia plasmatică a haptoglobinei şi doar într-o măsură redusă de capacitatea celulelor tubulare de a reabsorbi Hb.

Prezenţa Hb în urină se evidenţiază printr-o coloraţie, variabilă în funcţie de concentraţia Hb şi de forma sub care se excretă, de la roz sau roşu (oxihemoglobină) la negru franc (hemoglobină redusă). Diferenţierea Hb de alte substanţe colorate prezente în urină se face prin reacţii specifice cu gaiac sau benzidină, care dau rezultate pozitive cu toţi pigmenţii ce conţin hem în moleculă (oxihemoglobină, carboxihemoglobină, hemoglobină, methemoglobină), iar identificarea fiecăreia se face pe baza benzii de absorbţie caracteristică la examenul spectroscopic. După ce se elimină diagnosticul de hematurie prin examenul microscopic al urinii proaspete, se face dozarea hemoglobinei în sînge pentru a determina nivelul hemoglobinemiei.

Hemoglobinuria, consecinţa unei hemolize intravasculare intense, poate avea multiple cauze dintre care vom menţiona pe cele mai importante prin frecvenţa şi consecinţele lor:

— Hemolizele prin incompatibilitate de grup sanguin, a căror frecvenţă a scăzut datorită obligativităţii determinării compatibilităţii directe *in vitro* şi *in vivo*, apar după transfuzii de sînge incompatibil în sistemul ABO şi Rh şi excepţional de rar în alte sisteme, în special la politransfuzaţi. S-au constatat hemolize şi după transfuzii de mari cantităţi de sînge grup OI atunci cînd sîngele transfuzat conţinea izoaglutinine α şi β la un titru foarte ridicat. Accidentele hemotransfuzionale cele mai grave se produc mai ales prin incompatibilitate în sistemul ABO şi sînt condiţionate de cantitatea de sînge administrată, viteza administrării, reactivitatea primitorului etc. În cazurile

grave se produce o hemoliză masivă cu hemoglobinemie și hemoglobinurie, febră, frisoane, stare de șoc, insuficiență hepatorenală gravă, coagulopatie de consum și chiar moartea pacientului. În cazuri mai puțin grave hemoliza puternică provoacă insuficiență renală acută prin efectul toxic exercitat de hemoglobină, sau mai probabil de alți constituenți care se eliberează prin liza hematiilor (a se vedea „Insuficiența renală acută").

— Hemolizele prin hipotonicitatea plasmei pot apare după perfuzii accidentale rapide și masive de apă distilată, dar au fost descrise și după lavaje ale cavității uterine denudate, precum și ca urmare a spălăturilor vezicale cu soluții hipotone după rezecții de prostată pe cale endouretrală (9).

— Hemolizele prin intoxicații cu diverse toxice, medicamente sau substanțe toxice naturale, sînt frecvent întîlnite în practică. Astfel intoxicația acută prin inhalarea de hidrogen arseniat (galvanizare, fabrici de hidrogen, baterii de acumulatoare pentru submarine) provoacă hemoliză prin oxidarea Fe^{2+} din Hb în Fe^{3+}, cu formare de methemoglobină, hemoglobinemie și hemoglobinurie, stare de șoc. Hemolize acute provoacă de asemenea ingestia accidentală de naftalină la copil și administrarea unor variate medicamente al căror număr este în continuă creștere, unele acționînd toxic direct asupra hematiei (fenilhidrazida, acetanilida, fenacetina, anumiți produși arsenicali etc.), altele prin mecanisme imune (antibiotice, PAS, antiinflamatorii, anticonvulsivante, sedative etc.), cel mai adesea prin mecanismul de tip haptenă, drogul fixîndu-se pe anumite locuri de pe membrana hematiei și complexul drog-hematie determinînd sinteza de anticorpi specifici care se fixează pe hematie ce devine sferică și este apoi distrusă în splină, sau prin mecanismul de tip complexe imune, drogul fixîndu-se pe proteine plasmatice și formînd complexe antigenice drog-proteină, care stimulează sinteza de anticorpi de tip IgM fixatori de complement, distrugînd hematiile (dar și celelalte elemente figurate), după legarea nespecifică de ele. S-a descris și un mecanism imun de tip autoanticorp la bolnavii care primesc α-metildopa, care stimulează sinteza de IgG ce se fixează pe membrana eritrocitelor la nivelul structurilor antigenice de tip Rh și provoacă liza lor. Alte substanțe produc hemoliză afectînd membranele eritrocitare prin acțiune asupra lipoproteinelor, fixîndu-se pe grupările lipidice polare (toluen, benzen, cloroform, tetraclorură de carbon etc.) sau pe colesterol (digitonină, saponină, unii detergenți cationici), sau transformînd lecitina în lizolecitină (unele veninuri de șerpi). În sfîrșit alte substanțe produc hemoliză prin alterarea metabolismului eritrocitar, determinînd oxidarea crescută a Hb prin suprasolicitarea unor sisteme autooxidante (nitrați, nitriți, anilină, clorați, nitrobenzen, nitrotoluen, fenacetină), sau diminuînd sinteza de NADP ca urmare a perturbării ciclului pentozelor, în deficiența enzimei glucoză-6-fosfatdehidrogenază (antimalarice, sulfamide, antihistiminice etc.).

— Hemolizele toxice ale agenților biologici se produc în septicemii cu germeni hemolitici, în special cu bacil perfringens în avorturile septice, sau cu streptococi hemolitici, sau în febra bilioasă hemoglobinurică, accident extrem de grav care poate surveni la un malaric cronic cu ocazia reluării tratamentului cu chinină.

— Hemolizele prin arsuri întinse sînt consecința acțiunii directe a căldurii de 51—65° asupra eritrocitelor, dar probabil că mai intervin și anumite substanțe toxice eliberate din țesuturile arse.

— Hemoglobinuria paroxistică la frig este caracterizată prin accese hemoglobinurice datorite hemolizei intravasculare, apărută ca urmare a expunerii organismului la frig. Afecţiunea, extrem de rară, este consecinţa unui anticorp circulant din clasa IgG, denumit hemolizină bitermică, care se uneşte specific cu un antigen de pe membrana eritrocitară numai la rece, respectiv cînd sîngele circulă în regiunile periferice ale corpului (membre, faţă), iar cînd sîngele revine în organe, unde temperatura este în jur de 37°, complexele eritrocit-anticorp fixează complementul şi apoi are loc hemoliza. Diagnosticul afecţiunii se face reproducînd această secvenţă — prin testul Donath-Landsteiner — prin fixarea anticorpului seric pe hematii la +4°, adăugarea complementului sub forma serului proaspăt şi apoi observarea hemolizei după incubare la 37°. Hemolizina Donath-Landsteiner este uneori asociată cu o reacţie Wassermann pozitivă şi, de aceea, în trecut, s-a acordat o importanţă deosebită etiologiei sifilitice a hemoglobinuriei paroxistice la frig, dar astăzi se ştie că factorii responsabili pentru cele două reacţii sînt separaţi. La majoritatea pacienţilor nu se cunoaşte cauza acestei boli.

— Hemolizele prin mecanisme autoimune se datorează fixării pe membrana eritrocitară a unor autoanticorpi — hemolizine —, unii acţionînd la cald (fixare optimă la 37°), alţii la rece (fixarea între 4 şi 20°). Fixarea anticorpului plasmatic pe membrana eritrocitară, urmată uneori şi de fixarea şi activarea complementului, determină modificări care duc la liza intravasculară a eritrocitului şi instalarea unor anemii uneori foarte grave. Anticorpii care produc aceste hemolize sînt uneori compleţi (aglutinine sau hemolizine) şi pot fi puşi în evidenţă prin reacţii simple de aglutinare şi hemoliză în prezenţa complementului, alte ori sînt anticorpi incompleţi, nu produc reacţii vizibile asupra eritrocitelor *in vitro* şi pot fi evidenţiaţi prin testul Coombs (testul antiglobulinic). Acest test constă în punerea în contact a hematiilor de la bolnav, care au fixat anterior anticorpii, cu un ser antiglobulinic, pozitivitatea testului constînd în aglutinarea eritrocitelor (testul direct). Anticorpii incompleţi liberi din ser se cercetează punînd în contact serul cu hematii normale de grup 0, după care se adaugă ser antiglobulinic, prezenţa acestor anticorpi fiind evidenţiată prin aglutinarea eritrocitelor (testul indirect). Apariţia acestor anticorpi poate fi atribuită în aproximativ 50% din cazuri unor cauze cunoscute, printre care: boli virale (pneumopatie cu mycoplasme, mononucleoză infecţioasă, infecţie cu citomegalovirus, hepatite etc.), hemopatii maligne (leucemie mieloidă cronică, boală Hodgkin, boala Waldenström, limfoame maligne etc.), boli autoimune (lupus eritematos diseminat, sclerodermie, purpură trombocitopenică periferică etc.), tumori maligne ovariene, anumite medicamente (α-metildopa etc.). La aproximativ 50% din bolnavi nu se găseşte nici una din cauzele menţionate şi atunci se admite ipoteza autoagresiunii, conform căreia sistemul limfoplasmocitar al bolnavului nu mai recunoaşte structurile proprii şi elaborează anticorpi citotoxici faţă de structuri antigenice normale de pe suprafaţa eritrocitelor proprii. Anticorpii aparţin claselor IgG (în peste 80% din formele cu anticorpi la cald) şi IgM (în formele cu anticorpi la rece) şi excepţional de rar IgA şi au specificitate anti-Rh (IgG), anti-I (antigen de pe eritrocit prezent după primele luni de viaţă), anti-P (antigen glucidic de pe suprafaţa eritrocitară). În funcţie de tipul de anticorp care sensibilizează hematiile, de fixarea sau nu a complementului etc. depinde mecanismul şi intensitatea hemolizei. Hemoglobinuria însoţită de icter şi anemie severă, este prezentă cu ocazia crizelor acute de hemoliză apărute pe fondul

evolutiv cronic cu ocazia unui efort fizic, oboselii, stresului emoţional, infecţiilor, traumatismelor etc. şi la femei cu ocazia menstruaţiei sau a graviditäţii. La copii debutul poate fi acut cu hemoliză intensă intravasculară, hemoglobinurie, febră, stare de şoc.

— Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (boala Marchiafava-Micheli) este o afecţiune cronică dobîndită, cu etiologie necunoscută, care afectează în special adulţii tineri de ambele sexe şi este caracterizată prin hemoglobinemie şi hemosiderinurie persistente şi episoade acute de hemoliză intra- şi extravasculară cu hemoglobinurie, care apar mai ales noaptea. Cauza bolii este un defect eritrocitar, evidenţiat la examenul electronomicroscopic prin prezenţa unor adînciturі pe suprafaţa eritrocitelor şi o sensibilitate eritrocitară crescută la fixarea şi activarea complementului plasmatic. Procesul poate fi favorizat de mici scăderi ale pH sanguin, explicînd predominanţa nocturnă a hemolizei. În procesele de hemoliză intervine şi properdina, care pare să acţioneze ca un subcomponent al fracţiunii C_3. Deoarece în sîngele acestor bolnavi s-au evidenţiat 3 populaţii de eritrocite, unele normale şi celelalte sensibile la complement, gravitatea bolii va depinde de raportul dintre ele.

— Hemolizele de efort pot apare la persoane sănătoase uneori după un efort fizic intens (marş, alergare etc.), fiind însoţite constant de proteinurie, alteori după marşuri sau curse rapide şi scurte sau chiar după eforturi uşoare. Hemoglobinemia poate să ajungă la 1-2 g/l, iar hemoglobinuria poate ajunge pînă la 15 g/l. Mecanismul de producere al hemoglobinuriei de efort nu este încă lămurit, unii autori au atribuit-o lordozei, alţii unor traume mecanice ale eritrocitelor.

Hematuria

Hematuria — prezenţa unui număr neobişnuit de mare de eritrocite în urina excretată normal sau obţinută prin cateterism — este un simptom al multor boli urinare şi extraurinare, rezultînd prin deschiderea unor vase de diverse dimensiuni la diferite niveluri ale tractului urinar. În mod normal prin urină se elimină pînă la 2 500 eritrocite pe minut (600000—1000000/24 ore), care pot fi determinate cantitativ prin metoda Addis, iar examenul microscopic simplu arată prezenţa a 1—3 eritrocite pe cîmp la femei, în afara perioadelor menstruale, şi cel mult un eritrocit la bărbat. Pierderea cîtorva mii de eritrocite pe minut şi prezenţa a mai mult de 5 eritrocite pe cîmpul microscopic caracterizează hematuriile patologice. În funcţie de cantitatea de sînge care se pierde prin urină hematuria poate fi microscopică, atunci cînd pierderile de eritrocite sînt mai mici de un milion pe minut şi macroscopică, atunci cînd depăşesc această valoare şi dau urinii culoarea caracteristică. Între cele două extreme există toate formele de tranziţie.

Hematuria, fiind uneori manifestarea unor grave boli renale sau ale tractului urinifer, obligă la o investigaţie de urgenţă pentru precizarea sediului şi cauzei ei. În primul rînd va trebui precizat dacă culoarea urinii, în cazul hematuriilor macroscopice, este datorată eritrocitelor sau altor substanţe colorate care se pot elimina prin urină, conferindu-i culoarea brună sau neagră: pigmenţi biliari, porfirine,

cantități crescute de urați, pigmenți melanici în melanoamele maligne, hemoglobină apărută ca urmare a unor episoade hemolitice severe, produșii de metabolizare a unor medicamente (fenol, lizol, salol, piramidon, santonină, laxative cu fenolftaleină etc.). Examenul microscopic din urina proaspăt emisă (deoarece în cazul unor urini hipotone se poate produce hemoliză rapidă), evidențiază prezența a numeroase hematii și pune diagnosticul de hematurie. În continuare va trebui precizat dacă sîngele din urină provine din rinichi sau tractul urinifer și nu din căile genitale la femeie, sau din uretră la bărbați, fiind o uretroragie prin angiom, polip, uretrită supraacută, traumatism prin corp străin, calcul, cateterism care a creiat o cale falsă etc., situații în care scurgerea de sînge are loc între micțiuni, sau o hemospermie în care scurgerea de sînge se produce numai în momentul ejaculării. Dacă s-a precizat că într-adevăr este vorba de o hematurie, vor trebui efectuate variate explorări urologice pentru a cunoaște etiologia ei.

Etiologia hematuriilor este extrem de complexă, ele putînd fi produse atît de boli sistemice și boli ale organelor din vecinătatea tractului urinifer, cît mai ales de boli ale rinichiului și căilor urinifere, iar uneori cauza lor nu poate fi decelată cu toate explorările efectuate — hematuriile „esențiale".

Hematuria în cadrul unor condiții patologice sistemice este un episod sau un echivalent renal al unui sindrom hemoragic primar sau secundar, care se însoțește și de alte hemoragii și poate fi diagnosticat pe baza testelor de investigare a hemostazei și coagulării. Afecțiunile care pot produce asemenea hematurii sînt prezentate în tabelul IX

TABELUL IX

CONDIȚII PATOLOGICE GENERALE CARE POT PRODUCE HEMATURIA

(DUPĂ CAMPBELL, 1974) (4)

Boli infecțioase acute:	— scarlatină — rujeolă — febră tifoidă — bruceloză — variolă — amigdalite — reumatism acut — septicemii etc.
Boli infecțioase cronice:	— endocardită (infarct renal) — malarie etc.
Discrazii sanguine:	— hemofilie — policitemia vera — purpură hemoragică — siclemie — sindroame postvaccinale — leucemii etc.
Avitaminoze:	— scorbut — „hipoprotrombinemii" (medicamentoase prin droguri de tip antivitamină K) — pelagră
Insuficiențe hepatice Ciroze Icter grav	
Medicamente:	— metanamină — cantaridă — acid mandelic — sulfonamide — salicilați — barbiturice — aspirină etc.
Alte afecțiuni:	— boală Hodgkin — hipertensiune sau arterioscleroză cu afectare renală — periarterită nodoasă etc.

Hematuria prin boli ale organelor din vecinătate a fost observată în apendicite acute, diverticulite colice, neoplasme de colon, rect sau structuri pelvine, salpingite acute sau cronice etc. De multe ori aceste hematurii cu patogenie complexă se datorează lezării vasculare sau parenchimatoase renale.

Hematuria prin afecțiuni urologice este cea mai frecventă, puține fiind bolile aparatului urinar care nu se însoțesc de hematurie. În tabelul X

sînt prezentate principalele cauze ale hematuriei prin boli urologice.

TABELUL X

PRINCIPALELE CAUZE DE HEMATURIE PRIN AFECŢIUNI RENALE ŞI ALE TRACTULUI URINIFER (MODIFICAT DUPĂ HAMBURGER) (2).

1. Hematurii prin afecţiuni ale căilor urinifere inferioare, vezicii şi ureterelor
   - — infecţii (cistită, prostatită, uretrită), inclusiv tuberculoza
   - — litiaza vezicală sau ureterală
   - — corpi străini în vezică sau uretră
   - — traumatisme vezicale sau uretrale
   - — parazitoze (bilharzioză vezicală)
   - — tumori benigne sau maligne (adenom sau adenocarcinom de prostată, polipoză sau neoplazii vezicale etc.)
   - — diverticuli vezicali
2. Hematurii prin afecţiuni renale şi pielo-caliceale
   - — nefrite acute, subacute sau cronice (în special glomerulonefrite)
   - — tuberculoză şi alte infecţii pielorenale, necroză papilară, pielonefrite, pionefroză, abcese corticale renale
   - — litiază, nefrocalcinoză, oxaloză, rinichi gutos
   - — maladie polichistică renală
   - — hidronefroză şi diverse anomalii congenitale
   - — infarct renal, necroză corticală, tromboza venei renale
   - — traumatisme lombare
3. Hematurii „esenţiale".

În tabelul XI sînt prezentate cauzele cele mai frecvente ale hematuriilor pe grupe de vîrstă şi de sex (reprodus după Campbell M.F., 1974).

Odată stabilit că hematuria este datorată unei afecţiuni a rinichiului sau a căilor urinifere trebuie să i se precizeze anumite caracteristici utile pentru diagnosticul etiologic.

— Intensitatea hematuriei nu poate fi corelată de multe ori cu severitatea procesului patologic care a determinat-o, o hematurie abundentă brutală putînd fi produsă de ruptura unor varice vezicale, sau de un calcul ureteral în migrare, iar hematurii uşoare sau temporare (frecvent ignorate) pot fi simptomul unor afecţiuni foarte grave (tumori renale, nefropatie difuză cronică etc.).

TABELUL X

CAUZELE CELE MAI FRECVENTE ALE HEMATURIILOR PE GRUPE DE VÎRSTĂ ŞI DE SEX (REPRODUS DUPĂ CAMPBELL M.F., 1974) (4)

Vîrstă	Sex	Cauza hematuriei
1— 5		Cistită, pielonefrită, glomerulonefrită
6—10		Glomerulonefrită, cistită, pielonefrită
11—30		Cistită şi pielonefrită, litiază, papilom vezical
31—40	F	Cistită şi pielonefrită, litiază, papilom vezical
	B	Cistită şi pielonefrită, litiază, papilom vezical
41—50	F	Neoplasme vezicale (papiloame şi cancer), litiază, inflamaţii
	B	Inflamaţii, litiază, neoplasme vezicale
51—60	B	Neoplasme vezicale, cistită
	F	Neoplasme vezicale, adenom sau adenocarcinom prostatic, cistită
61—70	F	Neoplasme vezicale, cistită
	B	Adenom şi adenocarcinom prostatic, neoplasme vezicale, inflamaţii

— Culoarea urinii hematurice trebuie de asemenea să fie interpretată cu prudenţă. O hematurie cu urină clară, colorată în roşu deschis, ar putea fi produsă de anumite afecţiuni vezicale în care hemoglobina nu a avut timp să se transforme în methemoglobină, hematuria cu urină roşie închisă se poate datora unor afecţiuni renale, iar urina cu un aspect de „spălătură de carne" cu tendinţa de a deveni mai mult maronie decît roşie este caracteristică pentru glomerulonefrita difuză.

— Momentul apariției hematuriei în raport cu micțiunea oferă obișnuit informații foarte utile pentru stabilirea originii topografice a hematuriei. Prin proba celor 3 pahare (Guyon), în care se recoltează urina la începutul, la mijlocul și la sfîrșitul micțiunii, se admite că prezența hematuriei inițiale indică originea ei uretro-cervico-prostatică, hematuria terminală este de origine vezicală și cea totală cu intensificare terminală indică o afecțiune renală. Această schemă clasică, valabilă în ceea ce privește primele două situații, poate fi falsă în cazul hematuriilor totale, care pot avea și origine vezicală, diferențierea fiind posibilă doar prin explorări suplimentare (urologice, radiologice, bacteriologice etc.).

— Caracterul intermitent sau continuu al hematuriei poate furniza de asemenea date pentru precizarea etiologiei ei, hematuria renală datorată unor afecțiuni hematogene, deși prezintă unele variații de intensitate, evoluează paralel cu mersul bolii, diminuînd și devenind microscopică atunci cînd boala cauzală se ameliorează și dispărînd cînd se vindecă. Hematuria care apare brusc, fără o cauză aparentă, dispare 1—2 zile și reapare pe neașteptate, uneori chiar după cîteva luni, semnalează adesea tumorile renale.

Hematuriile apar uneori izolat — hematuria simptom —, alteori se însoțesc de diverse alte tulburări urologice.

Hematuria simptom traduce existența unei afecțiuni organice acute sau cronice a aparatului urinar și are anumite caracteristici clinice:

— în nefritele acute sau subacute urina este puțin abundentă, cu aspect de bere brună sau cafea clară din cauza hemolizei, conține numeroși cilindri hematici, epiteliali și granuloși;

— în nefritele cronice sîngele este roșu, fluid, nu coagulează, caracter diferențial foarte important de alte afecțiuni hematurice renale în care se găsesc cheaguri în urină (neoplasme, tuberculoză, calculoză);

— în tuberculoză hematuriile, de obicei puțin abundente, sînt precedate, însoțite și urmate de piurie și manifestări clinice vezicale, iar prezența bacilului Koch în urină certifică diagnosticul;

— în calculoză hematuriile, puțin abundente, sînt provocate de traumatisme și încetează în repaus, dar sînt urmate de hematurie microscopică prelungită;

— în neoplasme hematuriile sînt spontane, abundente, indolore capricioase atît în apariție cît și în dispariție, neinfluențate de repaus și mișcare, neînsoțite de puroi, cilindri, cristale sau microbi;

— în pielonefrite hematuriile sînt precedate și însoțite de piurie, dureri lombare și fenomene generale de infecție.

Hematuria însoțită de alte simptome urologice poate prezenta următoarele situații:

— hematuria însoțită de durere este prezentă în tuberculoza renală (în stadiile inițiale), în neoplasmele renale, în care durerea este severă și continuă, în infarctele renale extinse hematuria, totală sau de scurtă durată, se însoțește de dureri acute, lancinante, care nu au însă caracter de colică, prezent în calculoza renală și atunci cînd un cheag sanguin în cursul oricărei afecțiuni renale foarte hemoragice obstruează ureterul;

— hematuria însoțită de diverse tulburări de micțiune (polakiurie, disurie etc.) pledează pentru o afecțiune vezicală sau prostatică, la tineri de natură tuberculoasă, la vîrstnici de origine litiazică sau tumorală;

— hematuria însoțită de piurie, dacă are sediul în tractul urinifer superior unilateral sau bilateral, este frecvent de natură tuberculoasă, iar dacă are originea în tractul urinifer inferior este probabil datorată unei tumori;

— hematuria însoţită de cilindrurie indică o afecţiune renală hematogenă. În formele combinate, în care sînt prezente unele sau toate simptomele secundare, dacă predomină hematuria este vorba probabil de o tumoare, dacă durerea este simptomul dominant este probabil o calculoză renală, dacă domină tulburările de micţiune ar putea fi o tuberculoză sau o altă leziune organică vezicală, iar prezenţa piuriei indică un proces inflamator.

Cheagurile reprezintă un element important pentru precizarea etiologiei şi originii unei hematurii: coagulii extrem de numeroşi, moi, coloraţi în roşu închis şi de formă alungită sînt prezenţi în hemoragiile renale şi bazinetale, coagulii mici, de culoare mai deschisă şi moi, de formă mai neregulată pledează pentru o hemoragie vezicală, iar coagulii de culoare roşie ca sîngele sugerează o hemoragie uretrală. În sfîrşit, prezenţa unor cheaguri mici, filiforme în urină purulentă sînt un semn patognomonic pentru tuberculoză.

Leucocituria şi piuria

În condiţii normale în urină se găsesc cel mult 5 leucocite pe cîmpul microscopic, iar pe mm^3 10 elemente, debitul leucocitar urinar fiind sub 6 000 leucocite/min — leucocituria fiziologică (25); în condiţii de febră sau de efort fizic numărul leucocitelor din urină (ca şi cel al hematiilor) creşte. Dimeniunile şi forma leucocitelor depind de greutatea specifică şi mai ales de pH urinar; în urina neutră sau acidă leucocitele pot fi vii, cu formă păstrată, nucleul vizibil şi prelungiri pseudopodice, sau pot fi moarte, imobile, dar cu nucleul vizibil şi granulaţii refringente în citoplasmă, iar în urina alcalină leucocitele prezintă importante alterări morfologice (contur neregulat, nucleul neclar etc.), din cauza fermentaţiei amoniacale.

Creşterile numerice ale leucocitelor urinare sînt considerate patologice cînd depăşesc 10 elemente/mmc, iar prezenţa în urină a unui mare număr de leucocite, mai mult sau mai puţin alterate şi aglutinate, constituie piuria. Prezenţa piuriei modifică aspectul urinii, care este tulbure încă de la emisie. Dar, cum tulburarea urinii poate fi produsă şi de precipitarea fosfaţilor în urina neutră sau alcalină, precum şi de precipitarea uraţilor în urina foarte acidă şi prea concentrată, va trebui să se elimine aceste cauze de eroare prin adăugarea cîtorva picături de acid acetic, care clarifică urina, dacă tulburarea era dată de fosfaţi precipitaţi, sau prin diluţia şi fierberea urinii, care redizolvă uraţii. Urina tulbure care nu se clarifică nici prin adăugare de acid acetic şi nici prin fierbere este o urină purulentă. Menţionăm drept cauze excepţionale de eroare, de altfel uşor de recunoscut, spermaturia, lipuria şi chiluria.

Cauza cea mai frecventă a leucocituriei şi piuriei este infecţia căilor urinifere şi a rinichiului, dar leucociturii uşoare se găsesc şi în procesele degenerative renale (arterioscleroza din hipertensiune etc.), precum şi în procesele exsudative sterile (glomerulonefrită cronică etc.). Descoperirea leucocituriei sau a piuriei impune precizarea cauzei ei. O primă informaţie poate furniza caracterul piuriei în timpul micţiunii (proba celor 3 pahare): urina tulbure doar în primul pahar şi limpede în celelalte două, indică uretra anterioară ca sursă a piuriei, urina tulbure în primul şi al treilea pahar arată că puroiul provine din uretră şi prostată, iar urina tulbure în toate cele trei pahare denotă o piurie de origine vezicală. Aspectul urinii după cîteva ore de asemenea poate servi pentru diagnosticul topografic al piuriei, urinile tulburi la emisie, care

se limpezesc în timp şi depun puroiul la fundul vasului, indică o supuraţie vezicală acută, urina stînd puţin în vezică nu a avut timp să se amestece intim cu puroiul şi deci prin repaus se clarifică, în schimb, urinile tulburi care nu se clarifică, deşi formează un depozit abundent, provin fie dintr-o inflamaţie renală, fie dintr-o infecţie vezicală cu stază cronică. Prezenţa cilindrilor leucocitari indică cu certitudine originea renală a leucocituriei şi reprezintă un semn important pentru diagnosticul de pielonefrită. S-a atribuit o importanţă deosebită în pielonefrite unor celule „scînteietoare" (Glitzerzellen), granulocite foarte mari, ale căror granulaţii prezintă intense mişcări browniene, vizibile la microscopul în contrast de fază, dar mai recent s-a arătat că fenomenul de scînteiere apare la osmolalităţi urinare scăzute, fiind prezent şi în urinile hipotone ale pacienţilor cu infecţii ale căilor urinare inferioare. Studiul bacteriologic al urinilor are o importanţă deosebită în leucociturii, întotdeauna trebuind să fie căutaţi atît germenii banali, cît mai ales bacilii acido- şi alcoolorezistenţi, în special atunci cînd la examenele bacteriologice curente urina apare sterilă.

Prezenţa leucocituriei sau a piuriei la un pacient cu o afecţiune renală acută sau cronică este considerată a fi cauza nefropatiei, care s-a instalat ca urmare a unei nefrite interstiţiale ascendente, în cadrul unei infecţii a căilor urinifere. Dar leucocituria uneori poate apare şi secundar în multe afecţiuni renale, de exemplu, într-un sindrom nefrotic.

Cilindruria

Examenul microscopic al sedimentului urinar poate evidenţia, printre alte elemente patologice, prezenţa cilindrilor — mulaje mucoproteice tubulare —, de o valoare diagnostică deosebită în diferite afecţiuni renale.

Cilindrii sînt constituiţi din mucoproteina Tamm-Horsfall, secretată în urină de către celulele tubulare, precipitată în lumenul tubular. Factorii care produc precipitarea mucoproteinei sînt încă puţin studiaţi, dintre ei menţionăm: concentraţia substanţei, pH acid, osmolalitatea crescută, prezenţa în urină a altor substanţe (produşii de contrast utilizaţi în radiologie etc.). Deoarece în porţiunile distale ale nefronului pH este mai acid şi osmolalitatea mai mare, cei mai mulţi cilindri se formează în tubii distali şi colectori. În timpul cît străbat tubii, cilindri pot să înglobeze sau să fie acoperiţi cu granule proteice sau lipidice sau cu diverse elemente celulare, care le conferă anumite caracteristici morfologice şi importanţă diagnostică. Forma cilindrilor depinde de cea a segmentului nefronic unde s-au format, putînd fi drepţi sau contorsionaţi, cu margini paralele şi extremităţi dreptunghiulare.

Cilindruria are întotdeauna o semnificaţie patologică, variabilă în funcţie de tipul cilindrilor predominanţi. Unii autori clasifică cilindrii în două grupe: cilindrii celulari şi acelulari, după cum în trama mucoproteică se află sau nu celule sau resturi celulare.

— Cilindrii hialini, constituiţi exclusiv din mucoproteina Tamn-Horsfall(12), sînt omogeni, translucizi, au o formă alungită şi extremităţi efilate şi se evidenţiază cu dificultate în urina alcalină. Prezenţa lor în urină nu are o semnificaţie patologică, deoarece pot fi găsiţi şi în urina subiecţilor normali, mai ales după febră, efort, sau după administrarea de diuretice sau substanţe de contrast. Cu toate acestea ei se găsesc în cantităţi crescute în toate afecţiunile renale.

— Cilindrii grăsoşi, formaţi mai ales din lipoizi, acoperiţi cu picături sau granule lipidice care se colorează în

roşu cu Sudan III, sînt prezenţi în sindromul nefrotic, apărînd în proteinuria masivă concomitent cu corpusculii grăsoşi ovali. În nefropatiile fără proteinurie severă numai rareori pot fi găsiţi cîţiva cilindri grăsoşi.

— Cilindrii fibrinoşi opaci, sînt constituiţi din fibrină şi indică o hemoragie intratubulară şi glomerulopatii acute.

— Cilindrii pigmentari conţin hemoglobină, mioglobină sau bilirubină.

— Cilindrii hematici (eritrocitari) sînt constituiţi din eritrocite intacte sau fragmentate, înglobate în matricea proteică şi se recunosc prin coloraţia lor roşcată. Deşi se găsesc doar rareori, prezenţa lor în urină atestă originea glomerulară a unei hematurii microscopice. Cilindrii hematici se găsesc din abundenţă în traumatismele renale, glomerulonefrite acute şi subacute, glomerulonefrita lupică, colagenoze cu determinări renale, în rejetul rinichiului transplantat, endocardita bacteriană, hipertensiunea malignă şi, cu o frecvenţă redusă, în nefropatii tubulo-interstiţiale, probabil datorită lezării concomitente glomerulare.

— Cilindrii leucocitari, adesea greu de diferenţiat de cei epiteliali, sînt constituiţi din neutrofile, identificabile prin nucleul lor segmentat. Prezenţa leucocitelor în cilindri indică originea lor renală şi demonstrează existenţa unei inflamaţii acute: infecţii renale bacteriene (pielonefrita acută), inflamaţii aseptice (rejetul acut al rinichiului transplantat, glomerulopatii acute, nefrita lupică, nefropatii interstiţiale acute etc.).

— Cilindrii epiteliali sînt constituiţi din celule descuamate ale epiteliului tubular, al căror nucleu dens şi formă cubică permit a-i diferenţia de cilindrii leucocitari. Asemenea cilindri se găsesc în urină în nefropatiile tubulo-interstiţiale acute, mai ales în cele toxice, în rejetul acut al rinichiului transplantat, în necroza papilară din nefropatia diabetică consecinţă a pielonefritei, dar sînt prezenţi şi în glomerulonefrite, alături de alte tipuri de cilindri.

— Cilindrii granuloşi conţin numeroase incluziuni celulare sau necelulare în matricea proteică, uneori celule tubulare degenerate sau fragmente rezultate din distrugerea acestora, alteori granule proteice şi lipidice. Dimensiunile incluziunilor permit diferenţierea cilindrilor fin şi grosolan granuloşi, diferenţiere care nu are însă o importanţă diagnostică deosebită. Cilindrii granuloşi se găsesc în toate nefropatiile cronice glomerulare sau interstiţiale, uneori fiind prezenţi şi în unele boli extrarenale şi chiar ocazional în absenţa oricărei afectări renale.

— Cilindrii ciroşi sînt formaţi prin degenerescenţa cilindrilor granuloşi în segmentele tubulare distale, ca urmare a stazei prelungite în lumenul tubular, deci indică reducerea sau chiar sistarea fluxului urinar în anumiţi nefroni, în insuficienţele renale cronice avansate. În stadiul terminal al unor insuficienţe renale cu evoluţie îndelungată, se produc dilataţii tubulare importante, care se traduc prin apariţia în sedimentul urinar a unor cilindri foarte mari, omogeni, denumiţi cilindri de insuficienţă renală terminală şi avînd o semnificaţie prognostică extrem de gravă. Dar asemenea cilindri mai apar şi în faza poliurică a unei IRA, demonstrînd reluarea activităţii renale (25).

Bibliografie selectivă

1. BRADLEY, MARY, BENSON, E.S. — Examination of the Urine. In: Clinical Diagnosis by Laboratory Methods" (sub red. Davidson J., Henry J.B.), ed. XV-a, W.B. Saunders et. Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1974, p. 15—84.
2. BRAUN, W.E., MERRILL, J.P. — *New Engl., J. Med.*, 1968, 278, 1 366.
3. CAMERON, J.S. — *Lancet*, 1967. *i*, 729.

4. CAMPBELL M.F. — *Rass. med.*, 1974, 165.
5. CIBERT, J., PANGEAT, H. — Rétention d'urines, *Encycl. méd. chir.*, 18 248 *A*[10].
6. CIBERT J., PAUGEAT H. — Incontinence d'urines, *Encycl. méd. chir.*, 18 250 *A*[10].
7. GOTTET, J. — Étude clinique de la diurèse et de ses anomalies, *Encycl. méd.-chir.*, 18 016 *A*[10].
8. DIRKS, J.H., CLAPP, J.R., BERLINER, R.W. — *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 916.
9. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, JR., FUNCK-BRETANO, J.L., ANTOINE, B., DUCROT, H., MERY, J.P., DE MONTERA, H. — Néphrologie, Edit. Méd. Flammarion, Paris, 1966, p. 141.
10. JOHNSTON, D.W. — *Ann. intern. Med.*, 1955, *42*, 931.
11. MAUNSBACH, A.B., — *J. Ultrastruct. Res.*, 1966, 15, 197.
12. MCQUEEN, E.G. — *J. clin. Path.*, 1962, 15, 367.
13. MORRISON, R.B.I. — Urinalysis and Assessment of Renal Function. In: Renal Disease" (sub red. *Sir Black D.* și *Jones N.F.*), ed. a IV-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra-Edinburgh—Melbourne, 1979, p. 305.
14. MUGGIA, F.M., HEINEMANN, H.O., FARHANGI, M., OSSERMAN, E.T. — *Amer. J. Med.*, 1969, 47, 351.
15. NEAGU V., — Urologie, Edit. didactică și pedagogică, București, 1977, p. 25.
16. NEAGU V. — In: Patologie chirurgicală" (sub red. *Burghele Th.*), vol. VI, Edit. medicală, București, 1972, p. 117.
17. OLĂNESCU GH. — In: Chirurgie" (sub red. *Hortolomei N.* și *Țurai I.*), vol. V, Edit. medicală, București, 1959, p. 108.
18. POLLAK, V.E., PESCA, A.J. — Maintenance of Body Protein Homeostasis. In: Pathophysiology" (sub red. *Frohlich E.D.*), B. Lippincot § Comp., Philadelphia-Toronto, 1976, p. 230.
19. POORTMANS, J., JEANL, R.W. — *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 386.
20. RAYNER, H., PARASKEVAS., F., ISRAELS, L.G., ISRAELS, E.D. — *J. Lab. clin. Med.*, 1969, 74, 586.
21. RENNIE, D.I. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1971, *55*, 1, 213.
22. ROBINSON R.R., GLEAN, W.G. — *J clin. Med.*, 1964, 64, 717.
23. RUDMAN, D., DEL RIO, A., AKGUN, S., FRUMIN, E. — *Amer. J. Med.*, 1969, 46, 174.
24. TULLER, M.A., FEUER, M.M., SCHAPIRA, H.E., HO. P.P. — *Amer. J. Med.*, 1962, *33*, 951.
25. VAN YPERSELE DE STRIHON, C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 1 895.
26. ZOSIN, C. (sub red.) — Nefrologie clinică, Edit. medicală, București, 1979.

SINDROMUL NEFROTIC

Prin sindrom nefrotic (SN) se înțelege complexul de manifestări clinico-biologice cu pluralitate etiologică, exprimat prin proteinurie asociată cu lipurie, uneori cristale birefringente și consecințele lor metabolice și clinice, dintre care cele mai importante sînt hipoproteinemia cu hiposerinemie, hiperlipemia cu hipercolesterolemie, edemele (adeseori anasarcă) cu oligurie, avînd ca substrat morfologic leziuni la nivelul filtrului glomerular. Întrucît există sindroame nefrotice fără edeme și fără hipertensiune arterială, în prezent, se rețin ca elemente fundamentale pentru definirea sindromului nefrotic numai prezența proteinuriei peste 2,5 mg/min (aproximativ $> 3{,}5$ g/24 ore) cu hipoproteinemie sub 6 g/100 ml și, în deosebi, hiposerinemie sub 3 g/100 ml. Criteriile de mai sus sînt arbitrare pentru că orice proteinurie masivă și prelungită poate fi suspectată drept sindrom nefrotic.

Acest concept privind sindromul nefrotic aparține ultimilor 25 de ani, de cînd s-a introdus în practica nefrologică biopsia renală. Aceasta a permis studiul leziunilor morfologice, mai ales cu ajutorul microscopiei electronice, demonstrînd că substratul sindromului nefrotic îl constituie leziunile glomerulare. În acest fel, a fost zdruncinată întreaga teorie construită cu un secol și jumătate înainte.

Friederich Müller (1905) a denumit *nefroze*, nefropatiile caracterizate prin edeme și proteinurie avînd drept substrat leziuni degenerative. Munck (1908), Volhard și Fahr (1914), studiind leziunile histologice ale nefrozelor, au evidențiat infiltrația tubilor cu substanțe lipoidice birefringente, izolînd astfel o formă particulară de nefroză, căreia i-au dat denumire de „*nefroză lipoidică*".

Concomitent, Epstein a descris o „nefroză parenchimatoasă cronică" avînd aceleași caracteristici cu cea descrisă de Volhard, dar întrucît a constatat prezența tulburărilor protido-lipidice și a cristalelor birefringente în urină, a considerat că este vorba de o tulburare metabolică de origine hipotiroidiană.

Pe baza acestor date, s-a conturat tabloul „nefrozei lipoidice" (Volhard, Van Slyke, Govaerts) deosebită de nefrită prin:

— absența hematuriei, hipertensiunii arteriale și leziunilor retiniene;

— evoluție rară către insuficiență renală, în schimb, moarte frecventă prin infecții intercurente sau denutriție;

— posibilitatea vindecării spontane sau după o infecție intercurentă.

Cercetările ulterioare au demonstrat că există „nefroze" lipsite de edeme și cristale birefringente în urină (considerate cvasipatognomonice), sau că acestea pot fi prezente și în alte proteinurii de etiologii diferite. Mai mult, diferențele între nefrită și nefroză s-au

dovedit a fi fragile, existînd nefrite în cursul cărora apar semnele nefrozei — *nefrită-nefroză* — şi invers, nefroze în evoluţia cărora apare hematuria — *nefroză-nefrită*.

Introducerea sistematică a corticoterapiei şi biopsiilor renale a dus la izolarea mai multor tipuri de proteinurii cu substraturi morfologice variate. S-a constatat că tulburările protidolipice erau comune mai multor tipuri de nefropatii, ceea ce a condus la introducerea conceptului de sindrom nefrotic. De fapt, orice proteinurie masivă, asociată sau nu cu tulburări protido-lipice, trebuie considerată drept sindrom nefrotic.

Sindromul nefrotic poate fi *pur (tipic)* dacă nu există hematurie microscopică notabilă, hipertensiune arterială permanentă sau insuficienţă renală cronică şi *impur (atipic)*, dacă se asociază cu hematurie microscopică şi/sau cu hipertensiune arterială şi/sau cu insuficienţă renală cronică.

Etiologia SN

Studiile asupra etiologiei SN au permis diferenţierea a două tipuri — primitiv şi secundar —, avînd substraturi morfologice diferite, vechea „nefroză lipoidică" corespunzînd tipului primitiv. Sindroamele nefrotice secundare unei cauze cunoscute reprezintă aproximativ 1/3, iar restul de 2/3 sînt SN primitive de origine necunoscută.

Separarea SN în primitive şi secundare este oarecum arbitrară. Astfel anumite SN survin după un episod infecţios, toxic sau alergic, însă este foarte greu de a face legătura între cauză şi efect şi de aceea sînt socotite „primitive", iar alteori, apar în cursul amiloidozei, bolii lupice, purpurei reumatoide şi sînt considerate „secundare", fără a se cunoaşte însă cauza şi mecanismele lor de producere.

SN secundare

SN secundare sînt generate de numeroase cauze, ele apar în cursul evoluţiei a peste 40 de boli. Completînd clasificarea lui Karl şi colab. cauzele SN secundare pot fi grupate astfel (tabelul XII):

TABELUL XII

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A SN

I. Sindroame nefrotice primitive
II. Sindroame nefrotice secundare:

1. SN în bolile generale:
- Boala amiloidică
- Diabet zaharat
- Colagenoze
- Purpura reumatoidă
- Hemoglobinoze
- Sindroame paraneoplazice

2. SN în nefropatii:
- Glomerulonefrite acute sau cronice
- Nefropatie gravidică
- Nefrite interstiţiale cronice

3. SN infecţioase şi parazitare:
- Lues
- Malarie
- Filarioză

4. SN toxico-medicamentoase:
- Metale grele: Hg, Bi, Au
- Citostatice
- Dicumarinice, derivaţi de hidantoină, probenecid etc.
- Anticonvulsivante

5. SN alergice:
- Sero — şi vaccinoterapie
- Intoleranţe medicamentoase
- Înţepături de insecte sau muşcături de şarpe
- Reacţii alergice la polen, praf etc.
- Paraziţi intestinali

6. SN mecanice:
- Tromboze de vene renale bilaterale sau vena cavă inferioară
- Pericardită constrictivă
- Insuficienţă trisuspidiană sau cardiacă

7. SH eredo-familiale

1. *Intrinseci renale:* glomerulonefroză paranefretică, pielonefrită cronică cu SN, nefropatie gravidică.

2. *Infecto-parazitare:* infecţii cronice, în special supuraţii, specifice (tuberculoză, lues) sau nespecifice (de focar, generale), strepto-, stafilo-, pneumococice etc., infecţii acute (difterie, endocardită lentă, infecţii respiratorii superioare), parazitoze (malarie, leishmanioză etc.).

3. *Toxice (chimice): exogene* (Hg şi derivaţii săi, Bi, Au, anticonvulsivante, tolbutamidă, probenecid, perclorat, penicilină, tricloretilen, derivaţi de hidantoină, fenilbutazonă, citostatice, aminonucleozizi) şi *endogene* (acid uric, Ca^{2+} eliminaţi în cantităţi crescute).

4. *Alergice:* boala serului, astmul bronşic, înţepături de albine, veninul de şarpe, polenuri, prafuri, otrava de stejar şi de iederă, *Rhus toxicodendron*, produse chimice şi medicamentoase, seroterapia, vaccinoterapia, parazitoze intestinale, alţi alergeni.

5. *Mecanice* (congestive, vasculare): tromboza sau alte cauze de obstrucţie a venelor renale (compresiunea prin ganglioni cu metastaze, cancer renal invadant, fibroză retroperitoneală), tromboza venei cave inferioare, pericardită constrictivă, valvulopatii tricuspidiene, insuficienţă cardiacă congestivă.

6. *Endocrino-metabolice:* glomeruloscleroză diabetică, glomerulonefroză gravidică (?), glicogenoză, cistinoză.

7. *Paraproteinoze:* glomerulonefroză amiloidică, mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström, crioglobulinemie, disproteinemii atipice, boală periodică, toate constituind „rinichiul disglobulinemic".

8. *Colagenoze cu manifestări viscerale:* boală lupică (prima cauză din această categorie de boli), dermatomiozite, sclerodermie, poliarterită nodoasă, purpură reumatoidă Henoch-Schönlein, angeite generalizate.

9. *Hemopatii maligne şi tumori:* limfoame maligne (Hodgkin, reticulo- şi limfosarcom), Brill-Symmers, sarcoidoză Besnier-Boeck-Schauman, hipernefrom, sindroame paraneoplazice din cursul carcinoamelor cu diverse localizări) bronşii, ovar, uter, colon, rinichi etc.). Trebuie subliniat că boala periodică, boala Hodgkin şi, în parte, mielomul duc la SN prin apariţia unei amiloidoze secundare, constantă în boala periodică, frecventă în boala Hodgkin şi posibilă în mielom. În plus, limfoamele maligne pot realiza compresiuni renale şi, secundar acestora, sindrom nefrotic.

10. *Eredo-familiale:* SN congenital (mecanism imunologic feto-matern), SN familial avînd ca substrat: boala microchistică a rinichiului, glomerulonefrita subacută sau apărînd în cursul bolii periodice, hemoglobinozelor, sindromul Alport etc. şi SN al copilului. În cursul copilăriei poate să apară un SN cu insuficienţă tubulară gravă.

SN primitive

SN primitive apar fără a se putea incrimina vre-o anumită cauză. Uneori, în anamneză, se găseşte o angină, o faringită sau un alt focar infecţios, însă este greu de a face legătura între acestea şi apariţia SN. În asemenea situaţii, care corespund de fapt la ceea ce se numea „nefroză lipoidică" (primitivă, genuină), se presupune intervenţia unui mecanism imunologic.

Diagnosticul sindromului nefrotic primitive sau secundar se formulează pe baza anamnezei, examenului clinic, investigaţiilor biologice, radiologice şi a biopsiei renale.

În acest context, are o valoare orientativă vîrsta, întrucît diferitele tipuri de SN variază în raport cu aceasta astfel:

— înainte de 18 luni, SN sînt cel mai frecvent congenitale sau familiale, uneori asociate cu defecte tubulare:

— între 18 luni şi 8 ani, SN sînt îndeosebi primitive, pure, corticosensibile, corespunzînd adevăratei nefroze lipoidice;

— după vîrsta de 8 ani, nefroza lipoidică este din ce în ce mai rară, locul său fiind luat de SN primitive cu alte substraturi morfologice și de SN secundare. Pentru cele secundare există de asemenea o preponderență în raport cu vîrsta. Boala lupică este apanajul femeii tinere, purpura reumatoidă este mai frecventă la copil și adolescent, glomerulonefritele proliferative le găsim îndeosebi la adolescent și adultul tînăr, în timp ce amiloidoza, mielomul, obstrucția venelor renale apar în special la omul în vîrstă.

Forme anatomo-clinice

Leziunile fundamentale în SN sînt la nivelul glomerulului, iar alterările tubulare sînt secundare și nespecifice. Formele anatomo-clinice ale SN primitive pot fi sistematizate astfel (6):

1. SN cu leziuni parietale pure sau predominante

SN cu leziuni parietale, pure sau predominante, denumite anterior de Bell glomerulonefrită membranoasă, sînt caracterizate prin îngroșări ale pereților capilarelor glomerulare. Cercetările de microscopie electronică au precizat însă că această îngroșare are substraturi variabile și, uneori, nu include membrana bazală glomerulară, de aceea, s-a renunțat la termenul de glomerulonefrită membranoasă.

În această categorie distingem două forme:

(a) SN cu leziuni glomerulare minime reprezintă forma cea mai frecventă la adult și în deosebi la copil (peste 1/3 din cazuri). În timp ce la microscopia optică glomerulii apar aproape normali („SN cu glomeruli optic subnormali"), microscopia electronică evidențiază modificări caracteristice, constînd în fuzionarea, aglutinarea și distorsionarea proceselor pediculate într-un strat continuu de citoplasmă, de grosime neregulată și foarte vacuolizată. Fuzionarea pedicelelor este secundară proteinuriei, care apare ca rezultat al creșterii porozității membranei bazale. Deci și în cazurile în care microscopia electronică nu descoperă leziuni ale membranei bazale trebuie admis că ea este lezată primitiv, fiind responsabilă de proteinurie. Podocitele au, adeseori, numeroase vacuole citoplasmice și microvilozități periferice.

Membrana bazală glomerulară apare uneori normală, dar de cele mai multe ori prezintă îngroșări parcelare sau difuze, neregulate, alături de subțieri și chiar rupturi, pori mari, dînd aspectul de membrană „mîncată de molii" Alteori, găsim modificări calitative ale membranei bazale, care poate să apară cu aspect de vată, spumă, cu structură lamelară, fibrilară etc.

Celulele endoteliale pot să prezinte un mic grad de proliferare, cu vacuole multiple și dispariția porilor. Alți autori consideră că este vorba de proliferarea celulelor intercapilare. Nu se găsesc depozite de imunoglobuline și complement.

Ca o consecință a leziunilor primitiv glomerulare apar leziuni secundare, degenerative, ale epiteliului tubular, explicate în parte și de reabsorbția crescută de proteine și lipide la nivelul tubilor.

Forma anatomo-histologică descrisă mai sus corespunde SN pur sau „nefrozei lipoidice", în care există proteinurie importantă, selectivă, contrastînd cu absența alterării probelor funcționale, a hipertensiunii arteriale și a hematuriei. La baza proteinuriei stau modificările morfologice prezentate mai sus: pierderea proceselor pediculate și a epiteliului, asociată cu leziuni ale membranei bazale glomerulare. Unii autori au găsit pierderi ale hidroxiprolinei, hidroxilizinei și glicinei din colagenul membranei ba-

zale. Pierderea tranzitorie de proteine glomerulare duce la modificări ale membranei bazale, care, la rîndul lor, accentuează proteinuria şi implicit afectarea proceselor pediculate.

SN cu leziuni glomerulare minime răspunde favorabil la corticoterapie în 75% din cazuri. Există şi forme corticodependente, corticointolerante sau corticorezistente, în care este indicată terapia imunosupresivă. Recăderile sînt mai rare la copiii trataţi cu ciclofosfamidă decît la cei trataţi cu corticoizi. În general, prognosticul este bun.

b) Glomerulonefrita extramembranoasă este caracterizată prin depozite de substanţă hialină, fibrinoidă sau amiloidă pe versantul epitelial al membranei bazale glomerulare, de grosime inegală, neomogene şi mai dense decît membrana bazală. Aceste substanţe se presupune că sînt secretate de podocite sau provin din proteinele plasmatice. Pedicelele celulelor epiteliale sînt aglutinate. Această formă corespunde unui SN impur, la care se asociază totdeauna hematurie microscopică. Proteinuria este invariabilă la majoritatea bolnavilor şi este neselectivă. Această formă, mai frecventă la adult decît la copii şi la femeie decît la bărbat, nu răspunde la tratamentul cu corticoizi şi, în general, are o evoluţie continuă spre insuficienţă renală cronică şi hipertensiune arterială, chiar dacă se înregistrează remisiuni clinice de ani de zile, spontane sau ca urmare a tratamentului aplicat. Se pare că la baza producerii acestei forme stau complexele antigen-anticorp care se fixează pe membrana bazală glomerulară.

2. SN cu proliferare endocapilară pură sau predominantă

SN cu proliferare endocapilară pură sau predominantă se pot prezenta sub aspecte multiple:

(a) Glomerulita proliferativă endocapilară pură este substratul glomerulonefritei acute sau a celor cu evoluţie prelungită. Proliferarea celulelor intercapilare este izolată, fără depozite hialine semnificative. Uneori, există histiocite şi leucocite în lumenul capilarelor. Proteinuria, slab corelată cu proliferarea celulară, nu este importantă şi nu duce la hipoproteinemie sau edeme, care, dacă apar, sînt de scurtă durată şi nu recunosc drept mecanism principal proteinuria. SN are o evoluţie favorabilă.

b) Glomerulita lobulară este caracterizată prin segmentarea floculusului în lobuli cu un centru hialin, care împinge capilarele la periferie, şi îngroşarea variabilă a pereţilor capilari.

c) Glomerulita asociată cu leziuni ale peretelui îmbracă două forme:

— forma cu depozite de material patologic în membrana bazală glomerulară şi tubulară, capsula Bowman şi între celulele endocapilare (Berger şi Galle),

— glomerulita parieto-proliferativă, în care, în afara proliferării endocapilare, se găsesc depozite hialine şi fibrinoide pe versantul intern al membranei bazale glomerulare, îngroşări adevărate ale membranei bazale şi modificări ale citoplasmei celulare endoteliale sau epiteliale.

Ambele forme pot asocia un SN impur, apar în mod egal la ambele sexe, mai ales la adulţi, evoluează către insuficienţă renală şi nu răspund favorabil la corticoterapie şi terapia imunosupresivă.

3. SN cu proliferare extracapilară pură sau predominantă

SN cu proliferare extracapilară pură sau predominantă (glomerulonefrita extracapilară) corespunde glomerulonefritei cronice cu proliferare epitelială (imagini în „semilună“) şi sinechii intercapsulo-floculare şi este caracterizat prin asocierea de leziuni hialino-proliferative ale floculusului, cu o

proliferare importantă a epiteliului capsular, interesînd aproape toţi glomerulii. Această formă poate asocia un SN impur, de regulă cu hematurie, care nu răspunde la corticoterapie şi evoluează spre insuficienţă renală cronică.

4. SN cu glomerulite diferite

SN cu glomerulite diferite (hialinoza neregulată a glomerulului, depozite fibrinoide intercapilare, glomerulite focale şi segmentare). Aceste forme nu sînt caracteristice SN, dar leziunile respective pot fi evidenţiate la biopsia renală.

Fiziopatologia SN

Mecanismele prin care factorii etiologici produc alterări ale membranei bazale glomerulare — caracteristica fundamentală a SN — nu sînt pe deplin cunoscute. Au fost emise multiple ipoteze, care pot fi grupate în extrarenale şi renale.

1. *Ipotezele extrarenale* fixează cauza SN în afara rinichiului. Astfel, ipotezele hipotiroidismului (Epstein, 1926) sau a insuficienţei corticosuprarenale, ca fiind răspunzătoare de apariţia SN, nu sînt reale, ele subliniind doar anumite aspecte ale multiplelor tulburări fiziopatologice din SN şi nicidecum factorii care iniţiază aceste tulburări.

Dislipidoza (Munck, 1913) sau disproteinoza (Nonnenbruch, 1942; Wuhrmann şi Wunderly, 1950) susţin apariţia de cenapse atipice sau paraproteine, care ar fi cauza primară a bolii, ipoteze infirmate de asemenea de cercetările moderne.

2. *Ipotezele renale* admit că boala este primitiv renală. La clarificarea patogeniei SN un aport deosebit l-au adus cercetările experimentale, care au demonstrat că SN poate fi produs prin tehnici imunologice, toxice şi mecanice.

SN experimentale pot fi produse fie prin injectarea de substanţe toxice (oxid de fier, săruri de mercur, trimetadionă, aminonucleozizi etc.), fie prin ligatura venelor renale sau a venei cave inferioare, dar cel mai bine cunoscut este SN produs prin mecanisme imunologice. S-au utilizat 3 procedee imunologice pentru a provoca SN: injecţia de heteroproteine în doze mici şi repetate, injecţia de imunoseruri heteronefrotoxice după modelul nefritei Masugi şi SN prin metode de autoimunizare.

Cercetările experimentale cu imunoseruri heteronefrotoxice au arătat că se poate provoca glomerulonefrită sau SN, variind doza imunoserului injectat, conţinutul în sare al alimentaţiei şi folosind animale de vîrste diferite, SN apărînd în special la animalele tinere, cu raţie de sare crescută. De altfel, acest fapt a fost demonstrat de Albertini, care consideră că tipul şi intensitatea leziunilor glomerulare sînt în funcţie de doza de imunoser folosită şi de reactivitatea animalului.

Heyman şi apoi alţi autori au reuşit să producă SN experimental la animale prin injectarea intraperitoneală a unei emulsii de rinichi cu adjuvant Freund, odată la două săptămîni.

În acest experiment, poate fi utilizat rinichiul propriu al animalului uninefrectomizat (autoimunizare) sau rinichiul altor animale de aceeaşi specie (izoimunizare), Adjuvantul Freund trebuie să conţină fie bacili Koch, fie *Hemophilus pertusis*, omorîţi. În orice caz, injectarea numai de rinichi sau numai de adjuvant nu provoacă nefropatie. În general, după 6—10 injecţii apare un SN, iar în sîngele unor animale, se pot evidenţia anticorpi antirinichi injectat.

Din cele menţionate rezultă că cel mai acceptat mecanism de producere a SN primitiv este cel imunologic. Dintre argumentele care vin în spri-

jinul mecanismului imunologic al SN menţionăm următoarele:

— declanşarea SN în cursul vaccinărilor, administrării de medicamente sau la contactul cu alţi antigeni străini;

— existenţa unui interval liber între injectarea proteinei şi apariţia nefropatiei;

— analogia biologică şi histologică între glomerulonefritele experimentale imune şi glomerulonefritele proliferative umane;

— scăderea constantă a complementului seric;

— apariţia în ser a anticorpilor antirinichi (argument lipsit de valoare, întrucît antigenul renal utilizat nu este bine definit, iar rolul patogen al anticorpilor antirinichi nu este demonstrat) (7).

— evidenţierea depozitării, la nivelul pereţilor capilarelor glomerulare, a imunoglobulinelor şi fracţiunilor complementului (11), deşi în SN cu leziuni glomerulare minime nu scade complementul seric şi nici nu se depozitează imunoglobuline şi complement la nivelul capilarelor glomerulare;

— prevenirea apariţiei SN prin medicaţie imunosupresoare.

Deşi se consideră că prezenţa de imunoglobulină şi complement la nivelul capilarelor glomerulare reprezintă cel mai convingător argument în favoarea patogeniei imune a SN, totuşi se pot face unele comentarii. Prezenţa acestora nu indică obligatoriu o reacţie antigen-anticorp, cu atît mai mult cu cît antigenul nu a fost pus în evidenţă şi nu se cunoaşte natura sa.

Invers, absenţa fixării imunoglobulinelor şi a complementului la nivelul membranei bazale glomerulare nu reprezintă un argument împotriva originii imunologice, putînd fi vorba de reacţii imunitare de tip celular sau de reacţii în care intervin anticorpi de tip „reaginic", care sînt foarte greu de evidenţiat.

Existenţa antecedentelor alergice, în sindromul nefrotic pur, a SN de origine alergică, a eficacităţii terapiei cortizonice sau imunosupresoare se înscriu în favoarea ultimei ipoteze.

În concluzie, se poate afirma că nu se cunosc cauzele şi mecanismele SN primitive. Ele pot fi toxice, medicamentoase, infecţioase sau imunologice, însă, pînă în prezent, nu există dovezi indiscutabile.

Tulburările fiziopatologice din SN sînt foarte complexe şi se corelează succesiv, constituind un ansamblu coerent. Tulburarea iniţială este reprezentată de creşterea permeabilităţii glomerulare la proteinele plasmatice, rezultînd o proteinurie masivă cu hipoproteinemie consecutivă. La rîndul său hipoproteinemia determină, pe de o parte tulburări ale metabolismului lipidic, iar pe de altă parte scăderea presiunii oncotice, urmată de fuga lichidelor în spaţiile interstiţiale, avînd drept consecinţe edeme şi hipovolemie, care, prin stimularea hipersecreţiei de aldostern şi retenţie tubulară crescută de Na^{+}, contribuie de asemenea la constituirea edemelor.

Din cele de mai sus rezultă că în SN există *tulburări* ale *metabolismului protidic, lipidic şi hidro-mineral.*

A. Tulburările metabolismului protidic din SN

Proteinuria, cel mai frecvent de tip „selectiv" şi rareori neselectiv, a fost explicată prin sintetizarea unor proteine anormale care trec printr-un filtru renal normal, sau prin tulburarea reabsorbţiei tubulare a proteinelor, ambele ipoteze infirmate în parte de cercetările recente.

Ipoteza reabsorbţiei tubulare a proteinelor a fost emisă pe baza faptului că în SN se găsesc unele leziuni tubulare descrise sub numele de atrocitoză. În mod normal prin glomeruli filtrează 25—30 g proteine/24 de ore,

iar proteinuria fiziologică este 50 mg/ /24 de ore, adică 0,04 mg/min, diferenţa de proteine fiind reabsorbită şi catabolizată în întregime la nivelul tubilor, dovada constituind-o bogăţia în aminoacizi şi polipeptide a sîngelui venelor renale. Tubii au însă o capacitate limitată de reabsorbţie şi de metabolizare, care dacă este depăşită se acumulează proteine sau lipide la nivelul nefrocitelor, antrenînd leziuni cunoscute sub denumirea de atrocitoză.

Lambert consideră că ar exista totuşi unele forme de SN în care găsim tulburări ale reabsorbţiei tubulare a proteinelor.

Mai verosimilă apare însă ipoteza care admite creşterea procentului de proteine filtrate prin glomeruli, datorită creşterii filtrării glomerulare şi a concentraţiei proteinelor în filtratul glomerular. Proteinuria se explică deci prin creşterea permeabilităţii glomerulare din cauza unor leziuni primare ale membranei bazale glomerulare şi secundar ale podocitelor, iar proteinele urinare au origine plasmatică. Pentru aceasta pledează următoarele date:

— identitatea imunochimică a proteinelor urinare cu cele plasmatice la examenul electro- şi imunoelectroforetic; se pare că ar exista, totuşi, unele diferenţe între unele fracţiuni proteice urinare şi plasmatice, α_2- şi β-globulinele urinare fiind mai sărace în lipide, iar α_1-globulinele mai bogate în mucopolizaharide decît cele din sînge;

— trecerea rapidă în urină a albuminei marcate cu ^{131}I injectată intravenos;

— proporţionalitatea directă între intensitatea proteinuriei şi gradul hipoproteinemiei.

Pe baza cercetărilor experimentale s-a putut concluziona că trecerea proteinelor plasmatice în urină este condiţionată de greutatea lor moleculară şi de dimensiunile lor, precum şi de dimensiunile porilor membranei bazale.

În raport cu greutatea lor moleculară există o pierdere inegală a fracţiunilor proteice: albumine mai mult decît globuline, iar dintre acestea α_1 şi γ mai mult decît α_2 şi β-globuline. Dintre α_1-globuline se pierde îndeosebi orosomucoid, dintre α_2-globuline haptoglobină, iar dintre β-globuline siderofilină.

Pe baza cercetărilor privind permeabilitatea glomerulară faţă de fracţiunile proteice plasmatice (3) şi luînd drept termen de comparaţie pe acela al albuminelor exprimat în procente, pierderea urinară de proteine în SN ar fi următoarea: α_1-globuline 124%, serine 100%, β-globuline 29%, γ-globuline 27% şi α_2-globuline 13%. Pierderea inegală a fracţiunilor proteice plasmatice se datorează nu numai greutăţii lor moleculare diferite, dar şi modificării dimensiunilor porilor membranei bazale glomerulare, unii pori permiţînd trecerea unor proteine cu greutate moleculară de 1 000 000.

Proteinuria include şi globulinele transportoare de I, Cu (ceruloplasmina), Fe (siderofilina), Zn, hipertensinogenul, factorul heparinic de clarificare, factorii coagulării (antitrombina, protrombina, proconvertina), fracţiuni ale complementului seric şi izohemaglutinine. În general, proteinuria din SN depăşeşte 3,5 g/24de ore sau 2,5 mg/min, fiind în medie de 10—25 g/zi, putînd atinge însă şi valori de peste 60 g/zi. SN apare întotdeauna cînd proteinuria depăşeşte 0,20 g/24 de ore/kilocorp.

Cercetările cromatografice urinare arată în SN o hiperaminoacidurie globală, iar în anumite forme etiologice pierderea cu precădere a anumitor aminoacizi. Cercetări efectuate de noi au arătat că excreţia aminoacizilor liberi (AAL) şi a aminoacizilor totali (AAT) este diferită. Astfel, AAL se

excretă în cantități scăzute față de normal, aspect demonstrat de scăderea *clearance*-urilor majorității aminoacizilor, dovadă că mecanismul reabsorbției tubulare a AAL nu este tulburat în SN. În legătură cu excreția AAT, menționăm faptul că nu este vorba de hiperaminoacidurie prin hiperaflux, deoarece în SN există hipoaminoacidemie. Explicația constă în faptul că determinarea AAT include, pe lîngă AAL, și aminoacizii care provin din scindarea proteinelor urinare, eliminați în cantități crescute în SN.

În SN se produce o hiperaminoacidurie generalizată, care contribuie sigur la producerea hipoproteinemiei, cunoscînd că 1/3 din azotul total urinar este dat de AA.

Hipoproteinemia a fost explicată prin următoarele mecanisme:

a) Pierderea excesivă de proteine prin urină, concepție admisă de cei mai mulți autori, fiind dovedită existența unei relații strînse între concentrația proteinelor în urină și sînge: cu cît sînt mai crescute diferite fracțiuni proteice în urină, cu atît acestea sînt mai scăzute în sînge și invers. În raport cu pierderile urinare, formula electroforetică a proteinelor plasmatice este următoarea: hipoproteinemie globală cu hiposerinemie, hiper-α_2 (îndeosebi α_2-macroglobulina Schultze și haptoglobina) și β-globulinemie, γ-globulinele normal scăzute pînă la agamaglobulinemie, iar α_1-globulinele normale sau foarte ușor crescute (crește îndeosebi α_1-glicoproteina).

O serie de fapte nu concordă însă cu cele menționate anterior și anume:

— nu există o relație între intensitatea și durata proteinuriei și gradul hipoproteinemiei;

— hipoproteinemia precede proteinuria (Volhard, Aldrich, Lichwitz);

— hipoproteinemia se redresează înaintea reducerii proteinuriei (C.C. Dimitriu);

— hipoproteinemia persistă după dispariția proteinuriei (Debré, C.C. Dimitriu, Zosin, Mănescu);

— proteinurie masivă de 10—12 g/zi timp de 8—10 ani, cu menținerea normală a proteinemiei (Păunescu-Podeanu);

— constatarea că deși adulții sănătoși sintetizează zilnic 50 g albumine noi (Kerk, Adams, Reubi, Cottier), iar nefroticii pierd de regulă 10—12 g proteine prin urină, nivelul seric al proteinelor scade. O producție normală de proteine ar trebui să compenseze pierderile urinare. În general, rareori proteinuria este mai mare decît capacitatea de sinteză a albuminelor de către ficat.

De aici reiese concluzia că hipoproteinemia are și alte explicații în afara proteinuriei (10).

b) Tulburarea sintezei și distrugerii proteinelor. Pe baza unor cercetări efectuate pe animale și om, unii autori au afirmat că în SN există un anabolism proteic crescut. În acest sens s-au adus unele dovezi:

— injectarea de glicină sau metionină, marcate cu izotopi radioactivi, duce la încorporarea lor în proteinele plasmatice de 5 ori mai repede decît la subiectul normal;

— creșterea ratei de înnoire a albuminei plasmatice *(„turnover rate")*;

— creșterea sintezei siderofilinei și γ-globulinelor.

În situațiile menționate nu s-a ținut seama însă de faptul că în SN are loc și o pierdere urinară de aminoacizi, ceea ce determină implicit creșterea încorporării lor în proteinele plasmatice. De asemenea creșterea *turnover*-ului albuminei sau a altor fracțiuni proteice se poate explica și prin trecerea lor în spațiile extravasculare. De altfel datele moderne nu confirmă creșterea anabolismului proteic în SN.

Unii autori afirmă că în SN este tulburat sistemul proteinoechilibrant (proteinocompensator) plasmatic, care stă la baza tulburării metabolismului

protidic. Astfel, Jayle (1954) a demonstrat prezenţa unei anomalii protidoplasmatice preexistente bolii sau persistînd după aceasta. Reducerea stocului proteic prin plasmafereze, diete proteice carenţate, hepatopatii cronice, determină apariţia mai frecventă a SN la animale şi om.

Pe aceeaşi linie se înscrie incidenţa crescută a SN la copii, care au masa proteică redusă. Afectarea proteinelor plasmatice ar consta, după unii, în modificări calitative, însă cei mai mulţi susţin tulburările cantitative. Pentru explicarea acestora a fost incriminat ficatul — locul de sinteză a albuminelor, sinteză care este considerată a fi crescută.

Janeway şi Fahr au arătat existenţa unui hipercatabolism proteic, mai ales pe seama proteinelor cu greutate moleculară mică, avînd loc la nivelul nefrocitelor sau al tubului digestiv.

Cauzele tulburării sistemului proteinoechilibrant sînt multiple. Ar putea fi vorba de o afecţiune congenitală, constituţională, a proteinelor plasmatice, care evoluează latent pînă la momentul apariţiei leziunii renale şi a proteinuriei, acestea dezechilibrînd sistemul protidoreglator. Ar fi de asemenea posibil ca proteinele plasmatice să fie afectate de aceeaşi noxă concomitent cu rinichiul, după cum este posibilă şi o dublă afectare (congenitală + noxă nefritigenă). Cei mai mulţi autori consideră că principalul mecanism constă în tulburări neuroendocrine ale centrilor metabolismului protidic, în acest sens pledînd apariţia SN după traumatisme craniene (Nonnenbruch), vicii glandulare complexe (Langeron), tulburări hipofizare (Hamburger) etc.

c) Transferul proteinelor plasmatice în spaţiile interstiţiale constituie o altă explicaţie a hipoproteinemiei. Este cunoscut faptul că, uneori, spaţiul de distribuţie a albuminelor în SN cu anasarcă poate fi crescut pînă la de 10 ori volumul plasmatic. Concentraţia proteinelor lichidului de edem din SN fiind apropiată de cea plasmatică, se înţelege uşor cantitatea mare de proteine care se află extravascular şi extracelular. Se citează cazuri cînd 30% din capitalul proteic se află în lichidele interstiţiale, ceea ce demonstrează că transferul de proteine nu este un factor neglijabil. Interesant este faptul că proteinele respective revin intravascular pe măsura retrocedării edemelor.

d) Pierderea proteinelor pe cale digestivă (proteinoree). Cu ajutorul testului polivinilpirolidon I^{131}, Nusslé şi Roger au demonstrat pierderea de proteine prin peretele gastrointestinal (proteinoree) în SN, uneori de 10 ori mai mare decît normal (normal 8—10 g/zi). De reţinut faptul că există şi o pierdere importantă de proteine prin salivă, precum şi prin prezenţa enteropatiei exsudative existentă în SN. În orice caz, acest factor este extrem de important în explicarea hipoproteinemiei. În SN are loc deci şi o creştere a permeabilităţii peretelui intestinal datorită unor leziuni ale membranei bazale a epiteliului intestinal şi care contribuie la producerea hipoproteinemiei. De aici, s-a tras concluzia că sindromul nefrotic ar avea ca substrat leziuni ale membranelor bazale şi, deoarece structura membranei bazale este colagenică, s-a apreciat de unii autori, că sindromul nefrotic este o afecţiune de colagen.

Pe lîngă hipoproteinemie, bolnavii cu SN prezintă *disproteinemie*, cu probele de labilitate serică uneori pozitive, datorită următorilor factori:

— pierderea urinară inegală a fracţiunilor proteice;

— schimbarea raportului între anabolismul şi catabolismul acestor fracţiuni;

— fragmentarea moleculelor proteice de către rinichi, care ulterior, după reabsorbţia tubulară, se adaugă altor molecule proteice.

Cercetările imunobiologice și cromatografice au arătat că unele proteine din SN sînt mai bogate în aminoacizi aromatici decît normal, ceea ce demonstrează *heteroproteinemia*.

Din datele menționate anterior rezultă că în SN există nu numai o hipoproteinemie, dar și o disheteroproteinemie. În același timp există o creștere a AAL serici, atribuită mobilizării crescute a AA din țesuturi, sau tulburării de utilizare și o scădere a AAT (hipoaminoacidemie), în producerea căreia un rol foarte important îl au proteinuria și proteinoreea.

B. Tulburările metabolismului lipidic

Tulburările metabolismului liidic apar ca o consecință a hipoproteinemiei și se manifestă prin: hiperlipemie cu hipercolesterolemie, creșterea β-lipoproteinelor cu constantă de flotație mare (Sf 20), lipidurie cu prezența de cristale birefringente în urină. În ceea ce privește ordinea creșterii fracțiunilor lipidice, se remarcă creșterea inițială a trigliceridelor, urmată la un interval de timp oarecare de aceea a colesterolului și fosfolipidelor.

În prezent, există numeroase lucrări care se ocupă de patogenia tulburărilor metabolismului lipidic în SN. Unii autori consideră drept cauză a hiperlipemiei aportul exagerat de lipide. Este drept că la nefrotici creșterea aportului exogen de lipide duce la accentuarea hiperlipemiei, comparativ cu indivizii sănătoși, dar suprimarea aportului nu influențează dezordinile lipidice. Alții atribuie hiperlipemia absorbției crescute de grăsimi, deficitului excreției biliare, existenței unui grad de hipotiroidism, scăderii rezervei alcaline sau retenției de grăsimi pentru menținerea presiunii oncotice etc.

P.P. Lambert și Cl. Malmendier consideră ca factor cauzal de bază hipoproteinemia, care antrenează tulburări glucido-lipido-protidice complexe, în care intervin deopotrivă ficatul, țesuturile periferice, plasma și bineînțeles, rinichiul.

1. *Rolul ficatului*. Experimental s-a demonstrat existența unei sinteze crescute de lipide de către ficat, concomitent cu scăderea conținutului în lipide al acestuia. Aceste date nu au fost confirmate la om pe ficatul nefroticilor. Alte cercetări arată că hipoproteinemia antrenează o sinteză crescută de proteine de către ficat, realizată nu numai pe seama albuminelor și globulinelor, dar și pe aceea a constituenților lipidici ai lipoproteinelor (trigliceride, colesterol, fosfolipide) care sînt deversați în plasmă.

Sinteza proteică crescută la nivelul ficatului determină schimbări în echilibrul proceselor oxidative. Astfel, datorită deturnării aminoacizilor din ciclul energetic al lui Krebs se produce diminuarea oxidării acizilor grași. Concomitent, are loc un consum exagerat de glucide pentru a furniza energia necesară sintezei proteice, ajungîndu-se astfel la diminuarea glicogenului hepatic și, uneori, la hipoglicemie.

2. *Țesuturile periferice (mușchi, țesut adipos)*. Cercetările experimentale au demonstrat diminuarea utilizării lipidelor circulante de către mușchi și țesutul adipos. Concomitent, s-a constatat existența unei lipolize periferice crescute, cu mobilizare de acizi grași, care se acumulează la nivelul ficatului, constituind surse de sinteză a lipoproteinelor.

3. *Mecanismul plasmatic*. Grație metodelor imunologice și biochimice, a fost elaborat un nou concept privind lipoproteinele. Este cunoscut astăzi că lipidele plasmei circulă în strînsă legătură cu proteinele specifice, ceea ce le conferă solubilitatea plasmatică. Lipoproteinele plasmei normale sînt: α-lipoproteinele, care migrează cu α-globulinele, conțin 50%

proteine, 30% fosfolipide şi 18% colesterol sau esterii săi, au greutate moleculară 165 000—400 000, densitate foarte ridicată şi coeficient de flotaţie (Sf) foarte scăzut; β-lipoproteinele, care migrează cu β-globulinele, conţin 25% proteine, 43% colesterol sau esterii săi, 22% fosfolipide şi 10% trigliceride, au greutate moleculară 1 300 000—3 200 000, densitate foarte scăzută, Sf mediu; pre-β-lipoproteinele şi chilomicronii, care sînt sărace în proteine, au densitate foarte scăzută şi coeficientul de flotaţie foarte mare; acizii graşi neesterificaţi, care există în cantităţi foarte mici în plasmă (1 mEq/l) şi sînt în întregime legaţi de albumină.

Ipoteza lui Gitin care consideră hipodisproteinemia la originea hiperlipemiei este cea mai reală şi ea este sprijinită de următoarele fapte:

— corelaţia inversă între hipoalbuminemie şi hiperlipemie;

— creşterea nivelului albuminic este urmată de revenirea la normal a lipemiei;

— sistarea proteinuriei determină, la scurt interval, normalizarea proteinemiei şi implicit a lipemiei.

Mecanismul intim prin care hipodisproteinemia produce hiperlipemie a putut fi cunoscut datorită cercetării sistemului fizico-chimic de depurare a plasmei în lipide. În mecanismul de clarificare a plasmei de lipide un rol important îl joacă albuminele şi *factorul heparinic de clarificare* (lipoproteinlipaza), care au funcţia de coproteine acceptoare. Fiecare moleculă de albumină poate lega 7 molecule de acizi graşi şi de aceea scăderea albuminelor şi pierderea urinară a factorului heparinic de clarificare afectează acest sistem şi permite acumularea de β-lipoproteine cu constantă de flotaţie mare, care dau aspectul opalescent al serului. Se pare că în SN creşte, în plus, factorul inhibitor al *factorului heparinic de clarificare*. Cantitatea crescută de grăsimi din plasmă favorizează captarea colesterolului, care astfel scapă de acţiunea colesterolesterazei, determinînd hipercolesterolemie.

Unele observaţii nu concordă însă cu simpla relaţie dintre hipodisproteinemie şi hiperlipemie:

— existenţa de hipoproteinemii extrarenale care nu se însoţesc de hiperlipemie, precum şi hipoalbuminemia idiopatică sau analbuminemia congenitală, care evoluează cu colesterol şi trigliceride în limite normale;

— hipoproteinemia SN din boala lupică se însoţeşte de hipocolesterolemie;

— corectarea hipoalbuminemiei nu redresează hiperlipemia;

— existenţa unei hiperlipemii în absenţa dezordinilor proteice în unele glomerulite acute.

4. *Rolul rinichiului.* Numeroase cercetări experimentale au încercat să demonstreze rolul rinichiului în producerea hiperlipemiei. Astfel, s-a cercetat activitatea lipoproteinlipazei şi conţinutul în lipide al parenchimului renal, conţinutul în lipide al sîngelui venos renal comparativ cu cel arterial, precum şi efectul uni- sau binefrectomiei asupra concentraţiei plasmatice a lipidelor. Din toate aceste experimente, nu s-a putut trage vre-o concluzie convingătoare.

Merită, însă, de amintit două fapte în ceea ce priveşte intervenţia rinichiului. Unul se referă la ipoteza lui Reubi privind explicarea hiperlipemiei prin mecanism renal (7). După acest autor, lipoproteinele care filtrează la nivelul rinichiului ar fi scindate în două fracţiuni: fracţiunea proteică, ce se pierde în urină şi fracţiunea lipidică, ce se reabsoarbe tubular, contribuind la producerea hiperlipemiei. Acest fapt a fost demonstrat experimental prin injectarea de lipoproteine marcate cu iod radioactiv. Al doilea fapt se referă la eliminarea cu uşurinţă în urină a α-lipoproteine-

lor, mai puţin a β-lipoproteinelor şi deloc a pre-β-lipoproteinelor, această selectare fiind dictată de mărimea moleculelor. Alţi autori, pe baza unor cercetări experimentale (nefrectomie, ligatura ureterelor, nefrită toxică) au constatat dispariţia lipazei din celulele tubulare, modificare demonstrată şi în unele SN experimentale şi interpretată ca un defect renal de catabolism lipidic.

În concluzie la originea tulburărilor metabolismului lipidic din SN stă proteinuria care determină hipoproteinemie, pierderea lipoproteinlipazei şi atrocitoză secundară. La rîndul ei, hipoproteinemia antrenează creşterea sintezei de albumină, inclusiv pe seama lipidelor de rezervă şi un deficit de conversie a β-lipoproteinelor, iar pierderea lipoproteinlipazei prin urină duce la carenţă de factor „clarificant" al plasmei şi implicit la un catabolism deficitar al lipoproteinelor. La acest fapt se adaugă atrocitoza, care presupune alterări enzimatice. Deficitul de catabolism al lipoproteinelor plus mobilizarea lipidelor de rezervă antrenează hiperlipemie (creşterea trigliceridelor şi a β-lipoproteinelor cu densitate scăzută) şi hipercolesterolemie, care duc la lipidurie şi prezenţa de cristale birefringente în urină (fig. 57).

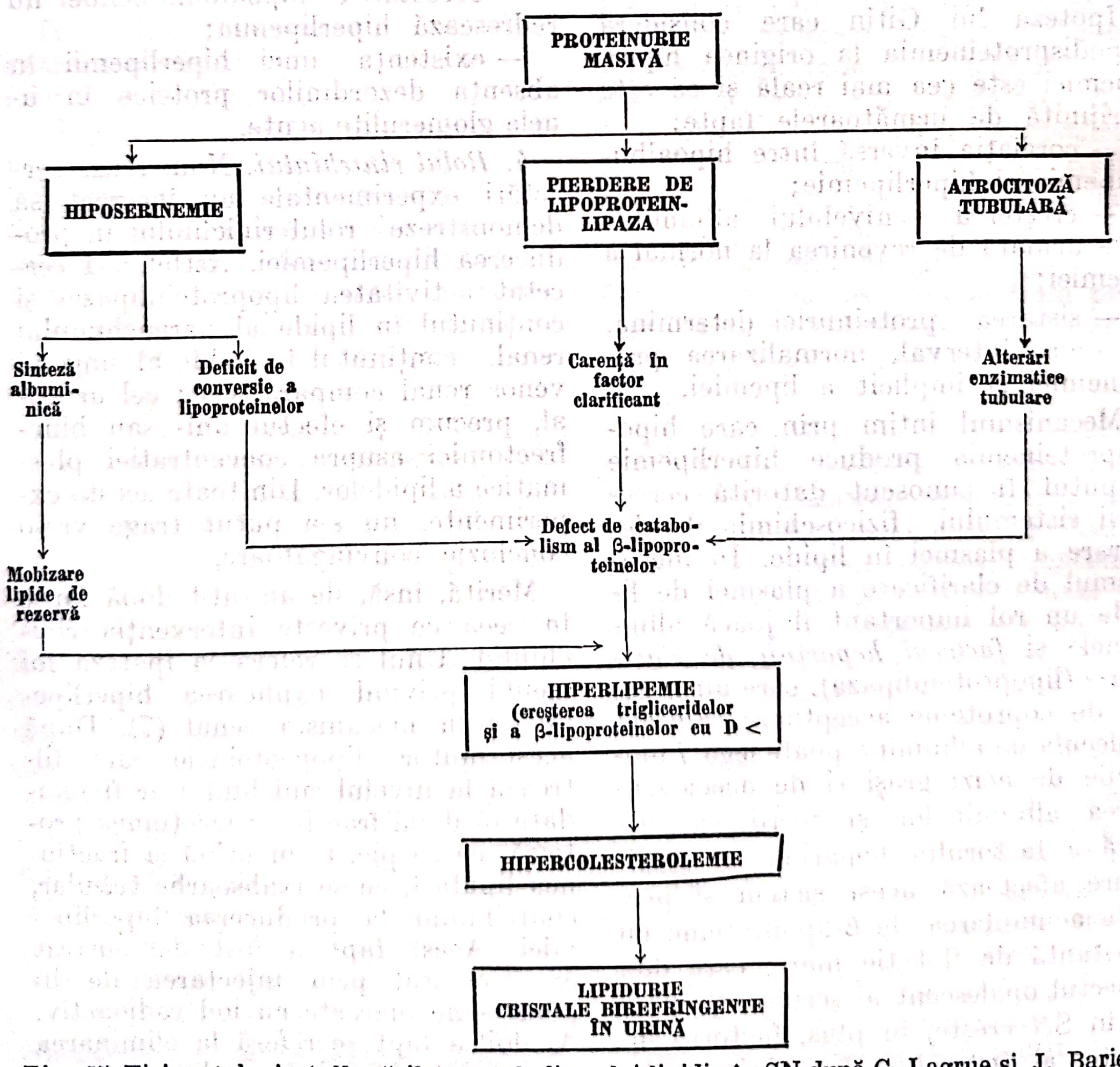


Fig. 57 Fiziopatologia tulburărilor metabolismului lipidic în SN după G. Lagrue şi J. Bariety

C. Tulburările metabolismului hidro-mineral

Tulburările echilibrului hidro-mineral sînt caracterizate prin edeme (uneori anasarcă), creşterea ponderală, sete şi oligurie cu hiponatriurie. O problemă mult dezbătută este aceea legată de mecanismul edemului nefrotic (fig. 58).

Conform cercetărilor lui Starling, edemul apare ca o consecinţă a ruperii echilibrului între cele două forţe opuse care guvernează rămînerea apei în lumenul vaselor: presiunea hidrostatică şi presiunea oncotică. Mai recent s-a arătat că în afara celor doi

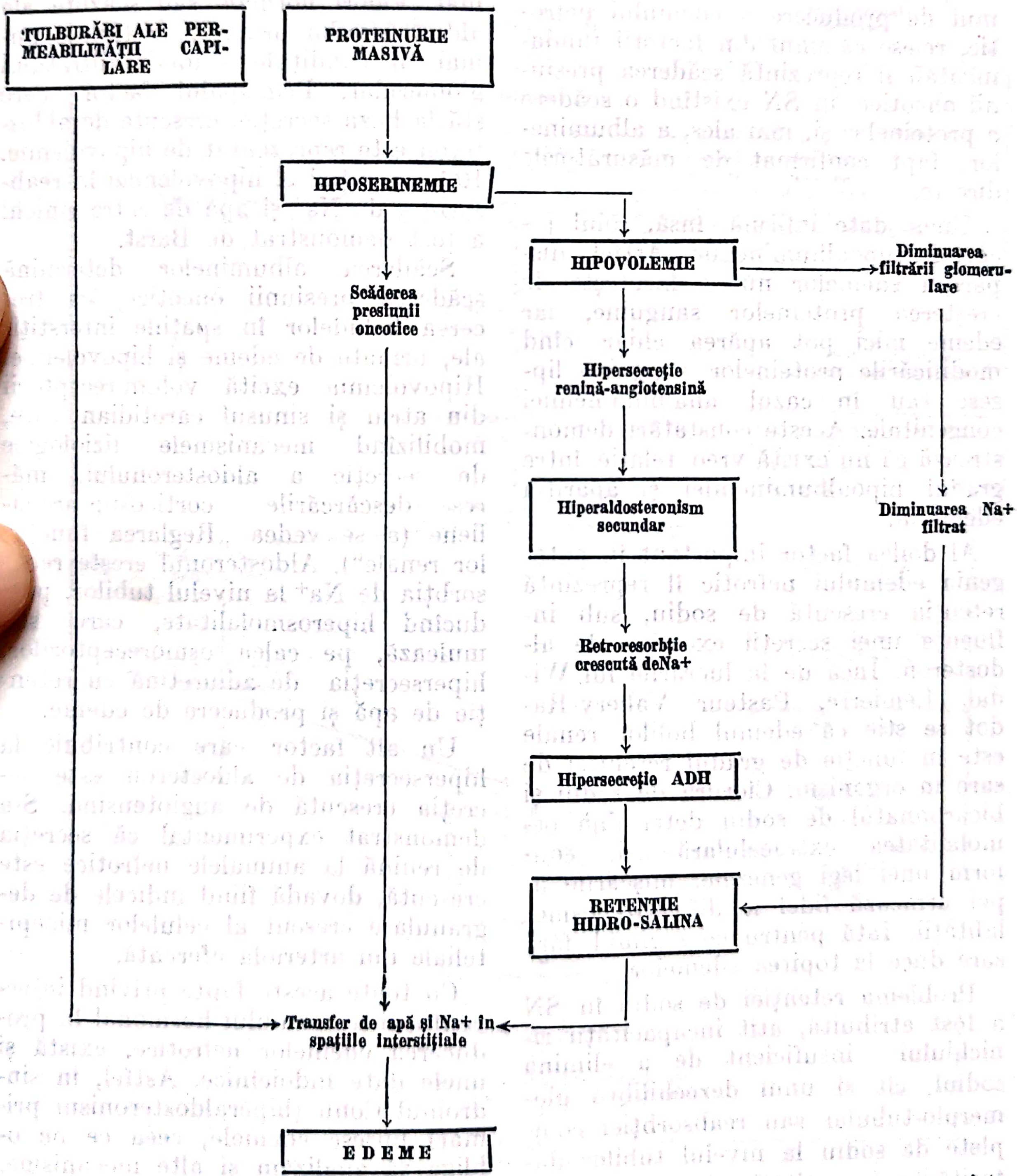


Fig. 58 — Fiziopatologia tulburărilor hidro-electrolitice în SN după C. Lagrue şi J. Bariety

factori menţionaţi (presiunea hidrostatică şi presiunea coloidosmotică) în patogenia oricărui edem trebuie luaţi în discuţie încă 3 factori: permeabilitatea vasculară, drenajul limfatic şi hidrofilia tisulară (a se vedea şi capitolul „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului").

Aplicînd aceste date la mecanismul de producere a edemului nefrotic, reiese că unul din factorii fundamentali îl reprezintă scăderea presiunii oncotice, în SN existînd o scădere a proteinelor şi, mai ales, a albuminelor, fapt confirmat de măsurătorile directe.

Unele date infirmă, însă, rolul jucat de hipoalbuminemie. Astfel, dispariţia edemelor nu se însoţeşte de creşterea proteinelor sanguine, iar edeme mici pot apărea chiar cînd modificările proteinelor sanguine lipsesc sau în cazul analbuminemiei congenitale. Aceste constatări demonstrează că nu există vreo relaţie între gradul hipoalbuminemiei şi apariţia edemului.

Al doilea factor important în patogenia edemului nefrotic îl reprezintă retenţia crescută de sodiu, sub influenţa unei secreţii excesive de aldosteron. Încă de la lucrările lui Widal, Lemierre, Pasteur Vallery-Radot se ştie că edemul bolilor renale este în funcţie de gradul retenţiei de sare în organism. Clorura de sodiu şi bicarbonatul de sodiu determină osmolalitatea extracelulară ori, conform unei legi generale, mişcările apei urmează fidel modificările osmolalităţii. Iată pentru ce regimul fără sare duce la topirea edemelor.

Problema retenţiei de sodiu în SN a fost atribuită, atît incapacităţii rinichiului insuficient de a elimina sodiul, cît şi unui dezechilibru glomerulo-tubular sau reabsorbţiei complete de sodiu la nivelul tubilor datorită unei cantităţi mici filtrate glomerular. Acestea sînt explicaţii simpliste, întrucît este cunoscut faptul că eliminarea Na^+ de către rinichi este în funcţie de multiple mecanisme homeostazice generale şi, mai ales, de influenţe hormonale.

Cercetările lui J.A. Luetscher au demonstrat însă creşterea excreţiei aldosteronului în urina nefroticilor pînă la de 20 de ori faţă de normal. Valori normale sau scăzute ale aldosteronului urinar se întîlnesc numai în condiţiile scăderii filtratului glomerular. Principalul factor care stă la baza secreţiei crescute de aldosteron este reprezentat de hipovolemie. Rolul esenţial al hipovolemiei în reabsorbţia de Na^+ şi apă de către rinichi a fost demonstrat de Barst.

Scăderea albuminelor determină scăderea presiunii oncotice, cu trecerea lichidelor în spaţiile interstiţiale, urmate de edeme şi hipovolemie. Hipovolemia excită volum receptorii din atriu şi sinusul carotidian care, mobilizînd mecanismele fiziologice de secreţie a aldosteronului, măresc descărcările corticosuprarenaliene (a se vedea „Reglarea funcţiilor renale"). Aldosteronul creşte reabsorbţia de Na^+ la nivelul tubilor, producînd hiperosmolalitate, care stimulează, pe calea osmoreceptorilor, hipersecreţia de adiuretină cu retenţie de apă şi producere de edeme.

Un alt factor care contribuie la hipersecreţia de aldosteron este secreţia crescută de angiotensină. S-a demonstrat experimental că secreţia de renină la animalele nefrotice este crescută, dovadă fiind indicele de degranulare crescut al celulelor mioepiteliale din arteriola aferentă.

Cu toate aceste fapte privind intervenţia mecanismului hormonal în producerea edemelor nefrotice, există şi unele date îndoielnice. Astfel, în sindromul Conn (hiperaldosteronism primar) lipsesc edemele, ceea ce ne obligă să analizăm şi alte mecanisme. Unii autori atribuie un rol important

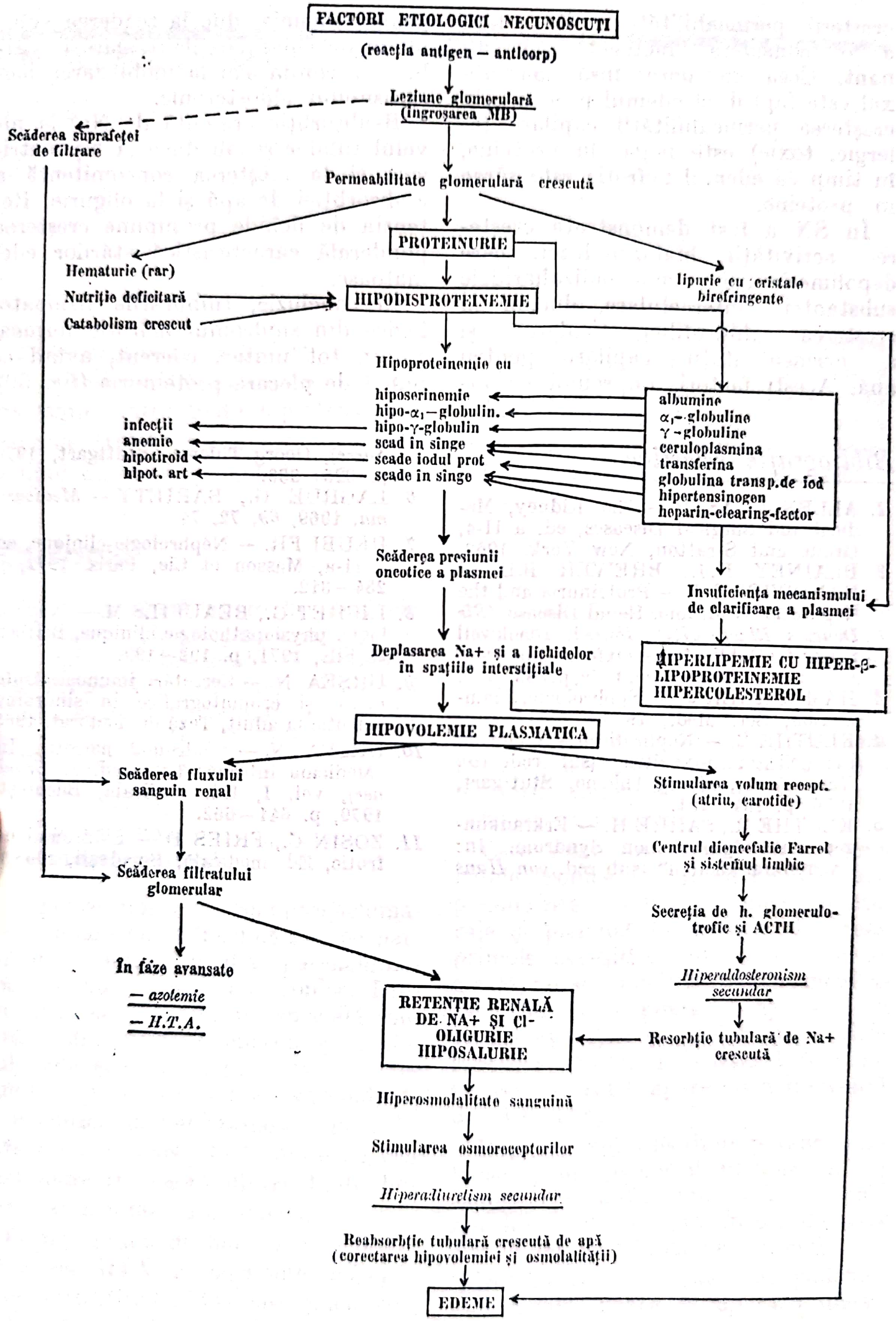


Fig. 59 — Fiziopatologia sindromului nefrotic

creşterii permeabilităţii capilare, fără a o considera factorul determinant. Ceea ce pare însă paradoxal este faptul că edemul produs prin creşterea permeabilităţii capilare (alergic, toxic) este bogat în proteine, în timp ce edemul nefrotic este sărac în proteine.

În SN a fost demonstrată creşterea activităţii hialuronidazei, care depolimerizează mucopolizaharidele substanţei intercelulare, ducînd la creşterea „hidrofiliei tisulare" şi a permeabilităţii capilare pentru apă. Aceşti factori, împreună cu hipoalbuminemia, duc la scăderea volumului de sînge circulant, care contribuie la rîndul său la mobilizarea mecanismului aldosteronic.

Reabsorbţia crescută de Na^+ la nivelul tubilor renali duce la hiponatriurie şi la creşterea concomitentă a reabsorbţiei de apă şi la oligurie. Retenţia de lichide presupune creşterea ponderală caracteristică stărilor edematoase.

În concluzie, tulburările fiziopatologice din sindromul nefrotic formează un tot unitar, coerent, avînd ca punct de plecare proteinuria (fig. 59).

Bibliografie selectivă

1. ALLEN C. ASTH — The Kidney, Medical and Surgical Diseases, ed. a II-a, Grune and Stratton, New York, 1962.
2. BLAINEY D.J., BREWER B.D. şi HARDWICKE J. — Proteinuria and the Nephrotic Syndrome. Renal Disease *(Sir Douglas Black, N.F. Jones)*. Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh—Melbourne, 1979, p. 383—400.
3. HAMBURGER J. — Nephrologie, Flammarion, Sér. Méd., 1973.
4. KLUTHE B. — Nephrotisches Syndrom. In: „Nierenkrankheiten" (sub red. *von Hans Sarre*), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 184—191.
5. KLUTHE R., SARRE H. — Erkrankungen mit nephrotischen Syndrom. In: Nierenkrankheiten" (sub red. *von Hans Sarre*), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 326—336.
6. LAGRUE G., BARIETY — *Medicarama*, 1969, *69*, 72, 74.
7. REUBI FR. — Néphrologie clinique, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1972, p. 234—312.
8. RICHET G., BEAUFILS M. — Néphrologie, physiopathologie clinique, Baillière et Fils, 1971, p. 192—199.
9. URSEA N. — Cercetări imunoelectroforetice şi cromatografice în sindromul nefrotic la adult, Teză de doctorat, 1965.
10. URSEA N. — Sindromul nefrotic. In: Medicina internă" (sub red. *I. Bruckner*), vol. I, Ed. medicală, Bucureşti, 1979, p. 641—662.
11. ZOSIN C., FRIES D. — Sindromul nefrotic, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.

SINDROMUL HIPERTENSIUNII NEFROGENE

Hipertensiunea arterială de origine renală sau nefrogenă este cea mai frecventă dintre toate hipertensiunile arteriale (HTA) secundare, incidența ei fiind diferit apreciată de autori între 3—30% din totalitatea hipertensiunilor. Marea diferență statistică se explică prin lipsa de investigare a bolnavilor respectivi. În prezent, se apreciază că 10—14% din totalitatea HTA, o reprezintă cele nefrogene.

Etiologie

HTA nefrogenă apare în două circumstanțe: boli ale parenchimului renal, uni- sau bilaterale (hipertensiunea arterială renoparenchimatoasă -HRP) și leziuni vasculare renale (hipertensiune arterială renovasculară -HRV) (tabelul XIII)

I. Hipertensiunea renoparenchimatoasă

Hipertensiunea renoparenchimatoasă apare de la început sau pe parcursul evoluției bolilor parenchimatoase renale, acute sau cronice. Dintre acestea, o mențiune specială merită nefropatiile glomerulare acute, subacute și cronice, primitive sau secundare (postinfecțioase, amiloidoză, colagenoze, diabet zaharat, graviditate etc.), în care HTA apare cu cea mai mare frecvență dintre toate bolile parenchimatoase renale.

O altă grupă de boli în care poate să apară HTA o constituie nefropatiile interstițiale, în care incidența HTA este mult mai scăzută decît în glomerulopatii. Hipertensiunea arterială poate să apară în evoluția nefropatiilor interstițiale metabolice (gută, nefrocalcinoză, oxaloză) sau al pielonefritelor cronice. Este de reținut faptul că pielonefritele cronice (nefritele interstițiale urologice) apar mai frecvent consecutiv a 3 cauze: malformații urologice, reflux vezico-ureteral și litiază renală.

Este cunoscut faptul că pielonefritele cronice pot fi de două tipuri: pielonefrite cronice atrofice unilaterale și pielonefrite cronice bilaterale, primele necesitînd intervenție chirurgicală, iar secundele tratament medicacal. Dar HTA poate să apară și în cursul evoluției nefritelor interstițiale specifice. Astfel, în cursul tuberculozei renale, HTA apare cu o frecvență de 10—15%.

Deși nu sînt afecțiuni parenchimatoase, prin răsunetul pe care îl au asupra rinichiului, hidronefrozele uni- sau bilaterale se pot însoți de asemenea de hipertensiune arterială.

În 1/3—2/3 din cazurile de polichistoză renală poate să apară o hipertensiune arterială care are mecanisme de producere diferite:

TABELUL XIII

CLASIFICAREA ŞI ETIOLOGIA H.T.A. DE ORIGINE RENALĂ

I. H.T.A. din bolile parenchimat. renale		II. H.T.A. prin leziuni vasculare renale (hipertensiunea renovasculară)		
Afecţiuni bilaterale A.	Afecţiuni unilaterale B.	A. Leziuni vasculare directe	B. Anomalii vasculare renale nestenozante congenitale sau dobîndite	C. Leziuni vasculare indirecte (compresiuni vasc. intrinseci) totdeauna unilaterale
1. Glomerulonefrite: a) GNF difuză acută b) GNF difuză subacută c) GNF cronică 2. Glomeruloscleroză diabetică 3. Amiloidoză renală (secundară) 4. Boli de colagen: a) Poliarterita nodoasă b) LED c) Sclerodermia 5. Nefropatia gravidică 6. Nefropatia gutoasă 7. Polichistoza renală 8. Nefropatia hipercalcemică 9. Pielonefrita cronică bilaterală 10. Nefropatiile tubulare acute	1. Pielonefrita cronică unilaterală 2. Tuberculoza renală cu stenoză ureterală 3. Nefrita de iradiaţie 4. Malformaţii congenitale parenchimatoase: a) Agenezia renală b) Aplazia renală c) Hipoplazia congenitală renală d) Ectopia renală e) Rinichiul în potcoavă f) Rinichiul dublu g) Alte malformaţii 5. Atrofia parenchimatoasă renală unilaterală	1. Leziuni vasculare bilaterale; a) Stenoza bilaterală a vaselor renale mari de origine: — aterosclerotică — displazică b) Stenoza bilaterală a vaselor mici prin: — ateroscleroză — neurofibromatoză — H.T.A. esenţ. compl. — HTA malignă — arterite inflam. 2. Leziuni vasculare unilaterale: a) Ocluzia incompletă a arterei renale prin: — aterom — displazie fibromusculară — disecţia aortei sau a art. renale b) Ocluzia completă a arterei renale — bruscă (embolie) infarct renal — lentă (tromboză) infarct renal	1. Agenezia şi atrezia arterei renale 2. Artere renale aberante multiple 3. Vena renală stîngă periaortică 4. Vasul aberant polar inferior 5. Malformaţiile vasculare intrarenale 6. Anevrismul arterei renale 7. Fistula arteriovenoasă renală	1. Tumori renale şi perirenale 2. Chistul solitar renal şi chisturile perirenale 3. Chistul hidatic renal şi perirenal 4. Pseudochistul renal 5. Hematomul renal şi perirenal 6. Abcesul renal sau perirenal 7. Traumatismul renal 8. Fibroza perirenală 9. Banda fibromusculară congenitală compresivă 10. Torsiunea pediculului renal şi ptoză renală 11. Uropatia obstructivă (hidronefroză) 12. Alte cauze de compresie extrinsecă a pediculului renal

— asocierea unei anomalii vasculare, care trebuie cercetată sistematic prin arteriografie renală;

— existența unei pielonefrite cronice supraadăugate;

— compresia unei artere renale de către chisturile renale.

O ultimă grupă de boli parenchimatoase în care poate să apară HTA sînt tumorile renale, mai ales cele secretante de renină. În acest sens, cităm tumorile benigne ale aparatului juxtaglomerular, tumorile Wilms, chistul intrarenal unic, tumori care apar la tineri, se însoțesc de hipertensiune arterială severă și hiperaldosteronism secundar care retrocedează la ablația tumorii. Uneori, tumorile renale sînt foarte mici, greu de evidențiat radiografic. În asemenea situații, este utilă dozarea comparativă a reninei în sîngele din ambele vene renale.

În sfîrșit, menționăm că și în insuficiența renală cronică ajunsă în fază terminală, indiferent de etiologie, apare HTA explicată de relația anormală dintre sistemul renină-angiotensină și balanța sodiu-apă. În mod normal, cînd sodiul este reținut, nivelul reninei plasmatice scade. În insuficiența renală cronică nu se întîmplă așa ceva și ca urmare crește tensiunea arterială datorită nivelurilor plasmatice crescute ale reninei și angiotensinei.

II. Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară reprezintă creșterea presiunii arteriale provocată de o boală obstructivă a vascularizației arteriale renale, potențial curabilă printr-un tratament chirurgical (renovascularizare sau nefrectomie). Frecvența leziunilor arterei renale la hipertensivi este diferit apreciată între 2% (Smith) și 15% (Maxwell). Existența unei afecțiuni a arterei renale nu poate fi făcută responsabilă de HTA în toate cazurile, fiind necesare investigații speciale pentru a putea aprecia dacă boala renală este cauza sau reprezintă un factor agravant al HTA.

Dintre cauzele HRV cea mai frecventă o reprezintă stenoza arterei renale. Leziunile care duc la constituirea stenozei arterei renale au sediul predominant în intimă, medie sau adventice.

a) Leziunile cu punct de plecare intimal constau în aterom cu sediul de obicei în jumătatea proximală a arterei, bilateral, sau mai rar endarterita fibroasă segmentară. Stenoza arteriosclerotică apare la oamenii în vîrstă, în special la bărbați, placa de aterom putînd fi situată la nivelul ostiumului arterei renale, pe primii centimetri ai arterei renale sau distal, în plin parenchim renal. Inițial, apare o placă de aterom subintimal, care se îngroașă progresiv prin depozitarea continuă de material mucoid. Intima se poate ulcera și în acest caz trombocitele agregă, formîndu-se coaguli, care pot da naștere unor embolii în vasele intrarenale. Stenoza de arteră renală de natură aterosclerotică poate fi întîlnită și la normotensivi.

b) Leziunile predominante ale mediei pot îmbrăca aspecte diferite:

— fibroză perimusculară subadventicială, leziunile fiind în stratul superficial al mediei;

— hiperplazie fibromusculară, care dă aspectul de „colier de perle“;

— fibroză difuză a mediei, realizînd uneori aspectul precedentei.

Stenoza prin displazie fibromusculară este un termen general aplicat unui grup de boli care apar la persoane mai tinere, în deosebi la femei, afectînd mai mult rinichiul drept decît pe cel stîng. Cea mai cunoscută este hiperplazia fibromusculară, caracterizată prin apariția unui material mixomatos în grosimea mediei. Aceasta duce la dislocarea țesutului elastic și permite

formarea de anevrisme intramurale disecante, care redus apoi lumenul vaselor renale, sau dau naştere infarctelor renale. Disecţia vasculară poate evolua în mod insidios sau dramatic cu colici nefretice, hematurie macroscopică şi apariţia bruscă a unei HTA. Anevrismul se poate rupe retroperitoneal şi să determine şoc hipovolemic şi moarte. Rezultatele tratamentului chirurgical în stenoza prin displazie fibromusculară sînt mai bune decît în stenoza aterosclerotică.

c) Leziunile predominant adventiceale duc la fibroză periadventiceală.

d) Stenoza arterei renale poate fi produsă şi prin alte mecanisme: anevrisme, tromboze, embolii, fistule arterio-venoase sau compresiuni ale pediculului renal (benzi fibrotice, tumori, chisturi, hematoame).

e) Stenoza congenitală a arterei renale va fi luată în discuţie după eliminarea celorlalte cauze. S-au descris HRV şi prin leziuni ale venei renale, îndeosebi prin tromboză (Hamburger, Milliez, Gregy şi colab.).

Patogenia hipertensiunii nefrogene

Pentru a înţelege patogenia hipertensiunii nefrogene este necesar a reaminti rolul rinichiului în menţinerea homeostaziei tensionale şi procedeele experimentale de producere a hipertensiunii de origine renală.

Rolul rinichiului în homeostazia tensională

Este cunoscut faptul că rinichiul intervine în menţinerea homeostaziei tensionale prin 4 mecanisme:

Secreţia de substanţe cu acţiune hipertensivă

Secreţia de substanţe cu acţiune hipertensivă, cea mai importantă fiind secreţia de renină.

Întrucît aceasta determină formarea de angiotensină şi apoi de aldosteron, se vorbeşte, în prezent, de *sistemul renină-angiotensină-aldosteron* (a se vedea „Reglarea activităţii renale").

Principalele acţiuni ale angiotensinelor sînt următoarele:

a) Produc contracţia musculaturii netede a vaselor, uterului şi intestinului, efect exercitat prin intermediul receptorilor specifici membranari diferiţi de cei ai noradrenalinei. Pe şobolani, s-a demonstrat că aportul redus de sodiu scade afinitatea angiotensinei II pentru receptorii săi vasculari, în timp ce hipertensiunea experimentală şi blocada ganglionilor vegetativi o cresc.

Datorită efectului lor puternic vasoconstrictor (de 10—25 de ori mai puternic decît al noradrenalinei) şi care se exercită asupra tuturor teritoriilor vasculare, inclusiv coronarele, angiotensinele au acţiune hipertensivă. De asemenea, prin efect asupra miometrului angiotensinele au acţiune ocitocică.

Angiotensina III acţionează ca şi angiotensina II asupra muşchilor netezi, însă efectul său este de 5 ori mai mic decît al acesteia.

b) Stimulează secreţia de aldosteron de către zona glomerulată a corticosuprarenalei, acţiune care nu este strict specifică, întrucît este stimulată cu intensitate mult mai mică şi secreţia de glucocorticoizi de către zona fasciculată a CSR. Similar ACTH, angiotensinele determină formarea de cAMP în zona glomerulată a CSR, receptorii fiind însă diferiţi.

c) Stimulează secreţia de catecolamine prin acţiune directă asupra sistemului adrenergic: medulosuprare-

nală şi neuronii periferici ai sistemului ortosimpatic. La nivelul medulosuprarenalei provoacă depolarizarea celulei cromafine ducînd la intrarea Ca^{2+} în celulă, condiţie necesară cuplajului excitaţie-secreţie. La nivelul neuronilor ganglionari simpatici determină eliberarea de noradrenalină care se însoţeşte de eliberarea de dopamin-β-hidroxilază. În plus, angiotensionele acţionează asupra sistemului nervos central, fiind demonstrată existenţa de receptori specifici ai angiotensinele la nivelul ariei postreme, centrului vagal cardiac din bulb, organului subfornical, regiunii paraventriculare, nucleilor supraoptici şi a neurohipofizei, regiuni neprotejate de bariera maningee.

Acţiunea angiotensinelor asupra zonelor menţionate, în special asupra ariei postreme din bulb şi a nucleului submedial din mezencefal, produce hipertensiune arterială. Mecanismul principal prin care se realizează acest efect este creşterea tonusului simpatic (creşterea rezistenţei periferice) şi în mod secundar creşterea debitului cardiac. Acţiunea pasivă se exercită prin intermediul receptorilor de tip adrenergic.

Din sumaţia efectelor periferice vasoconstrictoare, a acţiunii stimulante asupra sistemului simpatic periferic şi a celor centrale rezultă puternica acţiune hipertensivă a angiotensinelor.

d) Alte acţiuni: angiotensinele au efect reflex bradicardizant, datorită hipertensiunii arteriale determinată de creşterea rezistenţei periferice. Bradicardia dispare la atropină şi bivagotomie. Asupra rinichiului au acţiune vasoconstrictoare corticală, diminuînd astfel filtrarea glomerulară şi, datorită acestei acţiuni, reduc pasager natriureza.

Mai mult, s-a demonstrat că angiotensina renală reduce secreţia de renină, independent de modificarea fluxului sanguin intrarenal, acţiune care se exercită asupra aparatului juxtaglomerular printr-un mecanism de *feedback* negativ.

Prin acţiune asupra sistemu'ui nervos centra', angiotensina II stimulează secreţia de ADH, fiind astfel un factor reglator al bilanţului hidric.

Angiotensinele stimulează metabolismul oxidativ, sinteza de ADN şi ARN, activitatea adenilatciclazei, sinteza de cAMP şi cea de cortizol.

În concluzie, ambele angiotensine (II şi III) au efecte similare, cu diferenţa că efectele angiotensinei III sînt de intensitate mult mai mică.

Secreţia de aldosteron de către zona glomerulată a corticosuprarenalei este stimulată de angiotensina II, angiotensina III (sau ambele), ACTH şi concentraţiile plasmatice ale sodiului şi potasiului. Există şi alţi stimulatori ai secreţiei de aldosteron de importanţă mai mică: ionii de amoniu, cesium, rubidium, cAMP şi serotonina (a se vedea capitolul „Reglarea activităţii renale").

În prezent, se ştie precis că angiotensina răspunde de hipersecreţia de aldosteron din următoarele circumstanţe: după hemoragii, depleţie de sodiu, HTA malignă, insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic şi sarcină.

Aldosteronul stimulează reabsorbţia sodiului şi secreţia potasiului la nivelul tubului contort distal. Aceleaşi efecte le are la nivelul celulelor mucoase ale colonului şi glandelor salivare. De aici, rezultă că aldosteronul provoacă hipertensiune prin dublu efect: retenţie de sodiu şi, deci, creşterea lichidelor extracelulare şi depleţie de potasiu cu eliberarea secundară de renină şi deci, vasoconstriţie. În unele hiperaldosteronisme secundare nu apare totuşi hipertensiune arterială (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic).

Controlul secreţiei de renină.

Mecanismele care controlează secreţia de renină îşi au sediul intrarenal la nivelul aparatului juxtaglomerular sau extrarenal, mai ales la nivelul siste-

mului adrenergic (nervi simpatici și catecolamine circulante).

Teoria baroceptorilor sau teoria „întinderii receptorilor". Stenoza parțială de arteră renală, produsă experimental sau patologic la mamifere și om, determină ischemie renală și secundar hipersecreție de renină. Acest fapt a fost confirmat prin dozarea reninei în sîngele recoltat din vena renală a rinichiului ischemic.

Reducerea calibrului arterial, indiferent prin ce mecanism, se însoțește de numeroase consecințe hemodinamice renale: reducerea debitului sanguin, a presiunii intravasculare (și deci a tensiunii parietale) și a variațiilor sistolodiastolice ale presiunii de perfuzie. Dar reducerea debitului sanguin renal determină scăderea aportului de oxigen și a filtratului glomerular. Cercetînd separat fiecare dintre factorii menționați, Skinner și colab. (1964) au arătat că scăderea presiunii medii de perfuzie a sistemului arterial renal este singurul factor care stimulează secreția de renină.

Modificările de presiune din arterele sau arteriolele renale sînt înregistrate de baroreceptorii intrarenali sau mai corect de tensioreceptorii situați în pereții lor.

Modificările presiunii transmurale apar ca o consecință a modificării presiunii intraluminale și mai puțin a presiunii interstițiale. În condițiile creșterii presiunii venoase renale (strictură de venă cavă, insuficiență cardiacă dreaptă), ocluziei ureterului și a perinefritei poate crește presiunea transmurală.

S-a demonstrat prin diferite modele experimentale că orice modificare a tensiunii pereților arteriali se însoțește de modificări ale secreției de renină. Scăderea presiunii de perfuzie se poate produce chiar în absența oricărei modificări a fluxului sanguin renal sau a distribuției acestuia între compartimentele medular și cortical.

Este cunoscut faptul că rinichiul posedă un sistem propriu de autoreglare a circulației. Astfel, chiar dacă presiunea medie de perfuzie variază între 80 și 180 mm Hg, fluxul sanguin renal, filtrarea glomerulară și fracția filtrată sînt menținute la valori normale. Acest fapt nu poate fi realizat decît prin vasodilatația arteriolelor aferente, care menține debitul în ciuda scăderii presiunii din aortă.

Aplicînd legea lui Poiseuille, se poate demonstra că scăderea presiunii cu 50% este compensată de creșterea calibrului vasului cu 20% pentru a menține un debit neschimbat. În același timp, însă, tensiunea parietală diminuă, ceea ce antrenează hipersecreție de renină. Conform legii lui Laplace, tensiunea parietală (T) este egală cu produsul dintre presiunea transmurală (P) și raza vasului (r) ($T = P \times r$). Dar întrucît P a diminuat (−50%) mai mult decît a crescut r (+20%) rezultă o scădere efectivă a tensiunii parietale. Acest mecanism se întîlnește în experimentul Goldblatt (pensă pe artera renală), într-o primă fază strictura arterială provocînd o vasodilatație renală (autoreglare), perioadă în care ischemia renală declanșează hipersecreție de renină, ulterior, tonusul vasoconstrictor renal refăcîndu-se și secreția de renină diminuînd.

În concluzie, conform acestei teorii, scăderea presiunii de perfuzie excită tensioceptorii intraparietali din arteriolele aferente, care comandă secreția de renină.

Teoria maculei densa. Pe baza cercetărilor experimentale, s-a demonstrat că secreția de renină este în funcție de concentrația sodiului din sîngele care perfuzează rinichiul. De fapt, adevărul stimul îl reprezintă concentrația sodiului din urina tubulară. Receptorul care înregistrează variațiile concentrației sodiului din urina tubulară distală este macula densa. La rîndul său, concentra-

ția sodiului din urină este în funcție, pe de o parte, de cantitatea filtrată glomerular, iar pe de altă parte, de cea reabsorbită la nivelul tubului proximal și al ramurii ascendente Henle. Unii autori (Bander și colab.) susțin că scăderea concentrației de sodiu din urina tubulară distală determină hipersecreția de renină. Rezultă o cantitate de angiotensină II, care va duce la arterioloconstricție și implicit la reducerea filtratului glomerular. În plus, depleția sodată determină hipovolemie cu aceeași consecință: reducerea filtratului glomerular. Dar reducerea acestuia, înseamnă scăderea cantității de sodiu filtrată glomerular și deci din urina tubulară distală, ceea ce reprezintă un nou stimul de secreție reninică.

Alți autori, dimpotrivă, consideră că stimulul secreției de renină ar fi creșterea concentrației de sodiu din urină (Mayer și colab,. Cooke și colab., 1970) fapt confirmat experimental de Thurau și colab. Aceste date contradictorii au dus la elaborarea unei noi concepții. Astfel, Nash (1968) consideră că adevăratul stimul nu îl reprezintă sarcinia sodată intratubulară, ci debitul de sodiu reabsorbit la nivelul maculei densa.

În prezent, teoria maculei densa are la bază un substrat anatomic: contactul dintre celulele mioepiteliale și macula densa. Astfel, un contact scăzut duce la creșterea secreției de renină și invers. Dar contactul dintre aceste formațiuni depinde de conținutul în sodiu al urinii tubulare distale. La rîndul său, concentrația în sodiu determină volumul urinar. Cu cît volumul urinar este mai mare cu atît contactul este mai strîns și secreția de renină redusă și invers. Stimulul de la nivelul maculei densa este transmis celulelor mioepiteliale pe căi anatomice numai în condițiile în care presiunea sanguină sistemică este sub 90 mm Hg.

Secreția de renină și volemia. Diminuarea masei sanguine, fără alte modificări ale mediului interior, determină creșterea secreției de renină și, implicit, a angiotensinei. Invers, expansiunea lichidelor extracelulare scade secreția de renină de către rinichi. La om, în condiții de volemie constantă, dar prin modificări ale repartiției masei sanguine, cum se întîmplă în ortostatism, se produce o creștere a secreției de renină. Activitatea reninică plasmatică ajunge la valori minime după aproximativ 10 ore de clinostatism (25,3—3,1 mg/l/min), în schimb, chiar după 5 minute activitatea reninică plasmatică crește, pentru ca după 120 minute de ortostatism să atingă valori de 4 ori mai mari. Prin ortostatism se produce o redistribuție a masei sanguine, în special în sistemul venos: sistemul venos al jumătății inferioare a corpului se supraîncarcă, în timp ce sistemul venos supradiafragmatic se reduce, astfel producîndu-se diminuarea volemiei intatoracice. În asemenea condiții, intervine un mecanism extrarenal, probabil sistemul adrenergic.

Teoria simpatică. Componentele vasculare și tubulare ale rinichiului sînt inervate de fibre adrenergice și colinergice, iar stimularea nervilor simpatici renali sau perfuzia de catecolamine mărește eliberarea de renină. Aceste efecte sînt mediate de către receptorii β-adrenergici, iar cAMP este mediatorul intracelular al secreției de renină.

Secreția crescută de renină din hipertiroidism, efort, stres, ortostatism, hemoragie etc., se explică tocmai printr-o activitate simpatică crescută. De asemenea, stimularea ariei presoare mezencefalice crește secreția de renină, în timp ce stimularea hipotalamusului o reduce. Toate aceste efecte nu sînt însă abolite prin denervare renală, ceea ce demonstrază că secreția de renină este produsă prin mecanisme diferite.

Deşi rolul catecolaminelor circulante nu este încă bine precizat, s-a demonstrat că perfuzia de norepinefrină, epinefrină şi izoproterenol în artera renală, în concentraţii suprafiziologice, stimulează elaborarea de renină.

Teoria umorală. În afară de catecoli, secreţia de renină este şi sub controlul Na^+, K^+ Ca^{2+}, angiotensinei II şi adiuretinei. Astfel, administrarea de *potasiu* reduce activitatea reninei plasmatice, în timp ce restricţia acestuia creşte activitatea reninei plasmatice. La aceste modificări, secreţia de aldosteron se comportă invers faţă de secreţia de renină. În prezent, nu se cunoaşte foarte clar efectul *sodiului*. Experimental, perfuzarea în artera renală a cîinelui a unei soluţii saline hipertonice suprimă eliberarea de renină fără modificări hemodinamice detectabile. *Calciul* acţionează direct asupra celulelor mioepiteliale, inhibînd secreţia de renină. *Angiotensina II* exercită un efect direct prin *feedback* negativ asupra secreţiei de renină şi poate influenţa distribuţia fluxului sanguin intrarenal; de asemenea, creşte nivelul hormonului antidiuretic circulant. *Hormonul antidiuretic*, în concentraţii fiziologice, acţionează direct asupra celulelor mioepiteliale inhibînd eliberarea reninei.

Controlul reflex al secreţiei de renină. Orice scădere a volemiei (hemoragie, depleţie sodică, ortostatism) se însoţeşte de scăderea presiunii venoase centrale şi implicit a gradului de umplere a atriilor. La acest nivel se află localizaţi tensioreceptori. Cercetări experimentale numeroase, pe diferite specii animale, în condiţii de narcoză sau rinichi denervat, au stabilit că volemia crescută exercită voloreceptorii auriculari, în absenţa modificărilor hemodinamice intraauriculare, producînd diminuarea secreţiei de renină. Acest fapt demonstrează că voloreceptorii atriali sînt aferenţe inhibitorii ale tonusului simpatic. De altfel, volemia crescută diminuă activitatea electrică a nervilor renali.

Reglarea prin feedback. Secreţia de renină este controlată prin mai multe mecanisme *feedback* negative:

a) produşii care rezultă din acţiunea reninei cresc presiunea sanguină şi volumul lichidian extracelular, prin acţiunea directă vasoconstrictoare a angiotensinei şi prin reabsorbţia crescută de sodiu la nivelul tubului contort distal mediată de aldosteron:

b) angiotensina II inhibă secreţia de renină fără alterarea presiunii de perfuzie şi fără modificarea sodiului din tubul distal;

c) conţinutul în sodiu din tubul distal acţionează prin macula densa stimulînd secreţia de renină. Angiotensina II formată local provoacă constricţia arteriolei aferente reducînd filtrarea glomerulară şi implicit cantitatea de sodiu din tubul distal. Rezultatul acestor efecte îl constituie scăderea secreţiei de renină.

Din cele de mai sus rezultă că secreţia de renină se corelează perfect cu modificările hemodinamice (hipotensiune arterială, hipovolemie sau modificări ale repartiţiei masei sanguine), bilanţul sodat şi secreţia de aldosteron.

Este important de reţinut faptul că secreţia crescută de renină agravează şi chiar declanşează fenomene de insuficienţă renală, angrenînd un cerc vicios (fig. 60).

În afara secreţiei de renină, rinichiul secretă şi alte substanţe cu acţiune hipertensoare cum ar fi: VEM (Vaso-Excitator Material), ferentazina, amine presoare, nefrotensina, renopresina etc. Aceste substanţe au însă o importanţă mai mică faţă de sistemul renină-angiotensină.

În schimb, sinteza inadecventă a prostaglandinei E_2 (PGE_2) la aproximativ 20% din bolnavi, poate contribui la predominanţa sistemelor vasopresoare şi la geneza anumitor hipertensiuni arteriale.

Creşterea prostaglandinei F_2 ($PGF_{2\alpha}$) poate produce hipertensiune arteria-

lă fără a fi nevoie de intervenția sistemului renină-angiotensină. Ea provoacă constricția arterelor și venelor, crește întoarcerea venoasă, stimulează sistemul nervos simpatic și crește debitul cardiac, dar inhibă secreția de renină.

Tobian a demonstrat că creșterea perfuziei renale determină creșterea secreției de lipide vasodepresoare.

În orice caz, investigarea simultană a sistemului vasopresor (renină-angiotensină și $PGF_{2\alpha}$) și vasodepresor (PGA_1 și PGE_2) permite o înțelegere mai

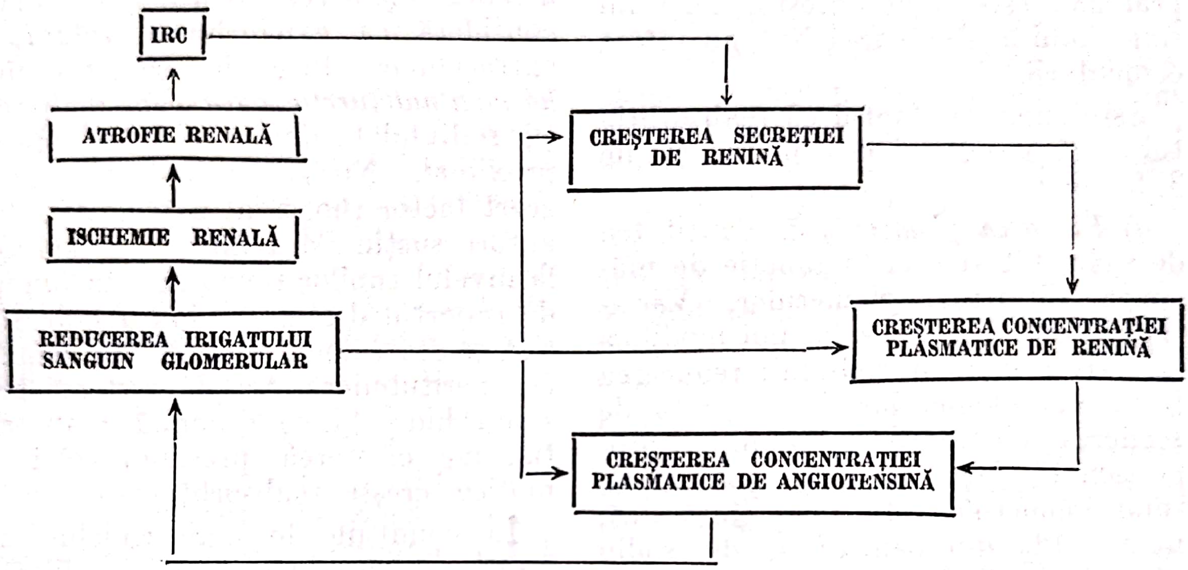


Fig. 60 — Mecanismul IRC prin hipersecreție de renină.

Secreția de substanțe cu acțiune hipotensoare

Este dovedit că celulele interstițiale renale secretă substanțe cu acțiune hipotensoare de tipul prostaglandinelor. În prezent se cunosc mai bine acțiunile a două prostaglandine: PGE_2 și PGA_1 cu acțiune hipotensoare (reglează sistemul nervos simpatic).

La originea acestor substanțe stă deficitul de kalikreină al rinichiului. Kalikreinele renale reglează excreția renală de sodiu și scindează peptidele din sînge eliberînd bradikinina, considerată în prezent „insulina hipertensiunii". Bradikinina produce vasodilatație, stimulează eliminările de Na^+ și apă prin rinichi și stimulează secreția renală de PGE_2. Unii autori, ținînd seama de originea sa în medulara rinichiului, numesc această prostaglandină *medulină*.

clară a patogeniei hipertensiunii nefrogene.

Inactivarea unor substanțe presoare extrarenale (functia antihipertensivă)

Acest fapt a fost demonstrat prin apariția HTA după binefrectomie — hipertensiunea renoprivă —, care ar avea la bază două mecanisme:

a) acumularea în plasmă de substanțe presoare ca urmare a inactivării sau a neeliminării lor de către rinichii distruși sau absenți. O dovadă în acest sens o constituie hipercatecolaminemia din insuficiența renală.

Un rol important îl joacă substanțele extrarenale de tipul „renine-like" secretate de creier și glandele submaxilare;

b) retenția de sodiu și apă și implicit creșterea volemiei. De altfel, în prezent

se discută foarte mult despre mecanismul patogenic al HTA: hipervolemie — vasoconstricție.

Tulburările metabolismului Na^+ și al apei

Relația dintre rinichi și corticosuprarenală este de necontestat, iar rolul rinichiului în eliminarea Na^+ nu suferă comentarii.

Este cunoscut faptul că reabsorbția tubulară a sodiului este în funcție de 3 factori:

a) Filtrarea glomerulară. Cantitatea de sodiu filtrat este în funcție de mărimea filtratului glomerular. Variațiile filtratului glomerular pot modifica excreția urinară a sodiului: reducerea filtratului glomerular se însoțește de scăderea eliminării sodiului, disproporționată față de reducerea filtratului glomerular. Se știe însă, că, numai 1% din cantitatea de sodiu filtrată se elimină în urină și în plus, creșterea filtratului glomerular nu este urmată întotdeauna de natriureză crescută.

Unii autori consideră că elementul esențial este raportul dintre filtratul glomerular și cantitatea de sodiu reabsorbită: balanța glomerulo-tubulară.

Alți autori (Gertz și colab.) au emis o ipoteză conform căreia creșterea filtrării glomerulare duce la dilatarea tubilor proximali și a volumului tubular și, implicit, la creșterea reabsorbției sodiului. Cercetările ulterioare n-au confirmat existența unei relații între filtrarea glomerulară și diametrul tubular, iar reabsorbția tubulară proximală a sodiului este independentă de volumul tubular.

b) *Hormonii mineralocorticoizi.* În prezent, numeroase fapte dovedesc că hormonii mineralocorticoizi controlează reabsorbția tubulară a sodiului. Dacă inițial, s-a considerat că ei acționează numai la nivelul tubului contort distal, în prezent, s-a demonstrat că aceștia acționează și la nivelul tubului contort proximal.

c) *Expansiunea volumului extracelular.* Cercetările experimentale au demonstrat că scăderea volumului lichidian extracelular determină creșterea reabsorbției tubulare proximale a sodiului și invers. Wardener și colab. consideră că expansiunea volumului extracelular duce la secreția unui *hormon natriuretic*, care scade reabsorbția sodiului la nivelul tubului contort proximal. Nu se știe unde se secretă acest factor (hormon) natriuretic. Alți autori susțin că reabsorbția sodiului la nivelul tubilor renali este în funcție de raportul dintre presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică din capilarele peritubulare. Astfel, creșterea presiunii hidrostatice diminuă reabsorbția, iar creșterea presiunii coloidosmotice crește reabsorbția sodiului.

În condițiile în care rinichii sînt lezați, se produce scăderea filtrării glomerulare, crește secreția de aldosteron și scade eliminarea de sodiu. În plus, se modifică receptivitatea tubilor la acțiunea factorilor hormonali și apar modificări ale secreției factorului natriuretic.

Există numeroase dovezi privind rolul sodiului în producerea HTA (epidemiologice, clinice, terapeutice, experimentale). Cert este că retenția de sodiu, schimbă raportul Na^+/K^+ la nivelul peretelui vascular, făcînd să crească reactivitatea vasculară la acțiunea catecolaminelor chiar la concentrații fiziologice plasmatice ale acestora.

Procedee experimentale de producere a hipertensiunii arteriale nefrogene

Există numeroase procedee experimentale de producere a unei hipertensiuni arteriale nefrogene. Dintre aces-

tea cele mai importante și devenite clasice sînt următoarele:

1. *Crearea unui obstacol pe calea urinară excretorie:* ligatura unuia sau a ambelor uretere la iepure (Straus, Rautenberg, 1910) sau cîine (Hartwich), este urmată de apariția HTA.

2. *Nefrectomia subtotală:* ablația a mai mult de jumătate dintr-un rinichi generează HTA (Paessler, Janeway și Cash).

3. *Iradierea rinichilor cu raze X*, administrarea de seruri nefrotoxice, metale grele etc. provoacă leziuni de nefroangioscleroză cu HTA secundară (Hartman, Bolliger, Doub).

4. *Stenozarea incompletă a arterei renale:* Goldblatt (1934), urmat de Pasteur Vallery-Radot, Bloudin, Israel, Cachin, au demonstrat că pensarea uneia sau a ambelor artere renale la cîine, este urmată de HTA. dacă se pensează doar o arteră, HTA este slabă și inconstantă, iar dacă se pensează ambele artere diminuînd fluxul sanguin renal, în 10—20 minute, apare hipertensiunea arterială. Dacă stenozarea este prea puternică, apare și insuficiența funcțiilor secretorii cu creșterea consecutivă a ureei.

Varianta Selye la șobolan. Întrucît la șobolan, artera renală stîngă iese din aortă mai jos decît cea dreaptă, Selye a aplicat constricția pe aortă între cele două artere renale, reglînd constricția în așa fel încît să fie suprimată filtrarea în rinichiul stîng, păstrînd însă irigația sanguină. Rezultatul este apariția unei HTA maligne cu leziuni renale importante.

5. *Crearea unei perinefrite constrictive* (Page) prin înfășurarea rinichiului în celofan sau mătase. Se formează o chingă fibroasă care comprimă rinichiul deci jenează circulația intrarenală. Goldblatt consideră că este o variantă a tehnicii sale pentru că chinga fibroasă comprimă inclusiv pediculul renal.

6. *Nefrectomia bilaterală.* Nesler este primul autor care a provocat la iepuri HTA prin nefrectomie bilaterală. Cercetările sale au fost reactualizate recent cînd s-a introdus dializa extrarenală prin care s-au menținut în viață animalele respective. Asemenea cercetări au fost efectuate de Grollman, Muirhead, Vanata, Kolff și Page, denumind acest tip de hipertensiune, *hipertensiune renoprivă.* Autorii respectivi au demonstrat că dacă la animalele binefrectomizate și hipertensive li se trece sîngele printr-un rinichi sănătos, dispare hipertensiunea arterială, fapt considerat ca o dovadă că rinichiul sănătos are o funcție antihipertensivă.

Leonards și Heisler susțin că această HTA se datorează retenției de sare și apă, iar Orbison, Christian și Peters pretind că au produs HTA prin perfuzie de soluție fiziologică la animale binefrectomizate; alți autori (Kolff, Page, Carceron, Fleyer, Koletsky) au demonstrat însă că HTA renoprivă se produce în afara oricărei încărcări cu sare și apă.

Merrill, Hamburger și în parte Kolff pun la îndoială hipertensiunea renoprivă, aducînd drept argument existența de bolnavi binefrectomizați ținuți în viață prin hemodializă la care nu apare hipertensiune arterială.

Hipertensiunea renovasculară experimentală

În anul 1934 Goldblatt a demonstrat că pensarea unei artere renale antrenează apariția rapidă a unei hipertensiuni arteriale. De atunci, a devenit clasic că orice hipertensiune produsă prin jena fluxului sanguin în artera renală este o hipertensiune prin mecanism Goldblatt. Modelele experimentale sînt însă variabile:

a) *Hipertensiune arterială Goldblatt cu doi rinichi* este produsă prin clamparea arterei unui rinichi, celălalt rinichi fiind sănătos. În acest caz, apare creșterea reninei în sîngele periferic și în rinichiul cu artera clampată,

corespunzător diminuării presiunii de perfuzie locală, dar inadecvată echilibrului hidro-sodat al organismului. Consecutiv, cresc angiotensina, aldosteronul și implicit reabsorbția tubulară proximală de sodiu, care determină hipertensiune arterială. Rinichiul sănătos înregistrează aceste modificări și mobilizează mecanisme compensatorii: stopează secreția și sinteza reninei și crește natriureza. Acest tip de hipertensiune este caracterizat printr-un disincronism total al funcțiilor endocrine și excretorii ale celor doi rinichi.

Dacă creșterea tensională este rapidă și severă, rinichiul sănătos poate să aibă o natriureză importantă, astfel încît va fi stimulată secreția de renină a rinichiului cu artera pensată. În acest caz, apare o hipertensiune malignă caracterizată prin bilanț sodic negativ, sete, slăbire, insuficiență renală și dezordini hematologice. Dacă, însă, creșterea presiunii arteriale se face progresiv și pe o perioadă îndelungată de timp, rinichiul sănătos pierde proprietățile sale de compensare a dezordinilor declanșate de rinichiul cu artera clampată, iar hipertensiunea arterială apărută în acest caz, se datorează în special retenției de sodiu.

Interesant este faptul că după cîteva zile, renina din sîngele periferic revine la valori normale în ciuda persistenței hipertensiunii arteriale. Pickering consideră că mecanismul renină-angiotensină funcționează doar în primele zile ale hipertensiunii arteriale experimentale. Apoi, intervine un mecanism extrarenal, care poate fi diferit:

— mecanism neuroreflex: creșterea presiunii arteriale declanșată de substanțele umorale provoacă alterări structurale vasculare, care modifică distensibilitatea zonelor barosensibile;

— imposibilitatea rinichiului de a metaboliza renotrofina hipofizară datorită ischemiei renale (nu ar mai secreta hipertensinază).

Dacă clamparea arterei renale se ridică pînă la două luni de la aplicare, presiunea arterială revine la normal. După acest interval de timp, hipertensiunea persistă, chiar dacă clamparea arterei renale este ridicată. Se apreciază că persistența hipertensiunii arteriale se datorează constituirii leziunilor în rinichiul controlateral. Oricum, mecanismul hipertensiunii arteriale îl constituie hipersecreția de renină, dovada cea mai bună fiind faptul că tratamentul cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină previne sau normalizează hipertensiunea arterială Goldblatt cu doi rinichi.

b) *Hipertensiune arterială Goldblatt cu un rinichi* este produsă prin clamparea arterei unui singur rinichi, celălalt fiind extirpat chirurgical, concomitent sau după clamparea arterei.

Dacă în hipertensiunea arterială Goldblatt cu doi rinichi, intervenția mecanismului renină-angiotensină nu mai poate fi pusă la îndoială, în hipertensiunea arterială Goldblatt cu un rinichi, opiniile sînt contradictorii.

Administrarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină are o mică influență asupra hipertensiunii și numai dacă se administrează cu cîteva zile înainte de intervenția chirurgicală. Este posibil ca inițierea hipertensiunii să țină de sistemul renină-angiotensină, dar menținerea presiunii ridicate să se datoreze altor factori, dovadă fiind și faptul că extirparea rinichiului solitar nu normalizează presiunea arterială. S-a sugerat că hipertensiunea arterială se datorează acumulării de sodiu și apă prin reducerea numărului de nefroni. Acest lucru este parțial valabil întrucît efectuarea unei anastomoze uretero-cave normalizează presiunea arterială în momentul în care se declampează artera renală, fără să se modifice volumul lichidian extracelular.

Hipertensiunea arterială Goldblatt pe un rinichi unic este rezultatul a 3 efecte:

— retenția directă de sodiu prin acțiunea angiotensinei;

— acțiunea aldosteronostimulantă a angiotensinei;

— scăderea perfuziei rinichiului respectiv, datorită efectului vasoconstrictor al angiotensinei inclusiv pe vasele renale.

Oricum, animalul redevine normotensiv după declamparea arterei numai în condițiile în care mai există o masă de țesut renal funcțional. Probabil, în momentul declampării se eliberează în circulație prostaglandine sau alte substanțe vasodepresoare care explică normalizarea presiunii arteriale.

c) *Hipertensiunea arterială Goldblatt bilaterală* este produsă prin obstacol pe ambele artere renale. În acest caz, situația este asemănătoare cu hipertensiunea Goldblatt cu un rinichi, apărînd o hipertensiune arterială malignă. Se pare că există 3 faze în dezvoltarea hipertensiunii arteriale:

— *Faza I:* imediat după clamparea arterelor renale apare hipertensiune arterială datorită secreției crescute de renină și implicit apariției de angiotensină II în concentrație ridicată. Angiotensina II determină vasoconstricție puternică, ceea ce explică hipertensiunea arterială.

— *Faza a II-a*: renina și angiotensina scad sau revin la normal, dar hipertensiunea arterială persistă, datorită efectului vasoconstrictor al angiotensinei, dar mai ales retenției sau redistribuției sodiului și a apei. Extirparea chirurgicală a rinichiului afectat este urmată de normalizarea presiunii arteriale.

— *Faza a III-a:* după luni și ani de zile, hipertensiunea arterială este menținută de modificările vasculare care apar în rinichiul controlateral, iar renina și angiotensina nu par să joace vreun rol important. Ablația chirurgicală a rinichiului afectat nu normalizează presiunea arterială.

În concluzie, în toate aceste modele experimentale, esențiale pentru producerea hipertensiunii arteriale sînt două elemente: bilanțul sodiului și secreția de renină.

De multe ori există o secreție de renină, inadecvată bilanțului sodic.

Retenția de sodiu și angiotensina II duc la hipertensiune arterială prin mai multe mecanisme, care se interferează:

1. Retenția de sodiu și implicit de apă crește volumul lichidian plasmatic și secundar debitul cardiac. În acest caz, intervine prompt autoreglarea perfuziei tisulare prin creșterea rezistenței periferice și ca urmare se instalează hipertensiune arterială.

2. Retenția vasculară de sodiu crește reactivitatea mușchilor netezi la acțiunea substanțelor vasoconstrictoare.

3. Angiotensina II are un puternic efect vasoconstrictor, crescînd astfel rezistența periferică și determinînd hipertensiune arterială.

4. Angiotensina II are un efect nervos central stimulînd secreția de catecoli și provocînd hipertensiune arterială.

5. Angiotensina II are acțiune de stimulare a secreției de aldosteron și, implicit, retenție de sodiu crescută cu consecințele sale.

6. Modificarea complianței și distensibilității vaselor ca rezultat al schimbării repartiției sodiului și apei între diferitele sectoare ale organismului.

Fiziopatologia stenozei de arteră renală. Stenoza arterei renale reduce fluxul sanguin renal și deci filtrarea glomerulară, numai în condițiile în care lumenul arterei renale se reduce cu 70%, sau gradientul de presiune la nivelul stenozei este mai mare de 40 mm Hg. Altfel, intră în joc mecanisme de autoreglare locală care mențin constante fluxul sanguin și filtrarea glomerulară.

Pensarea arterei renale la animale, nu determină totdeauna hipertensiune (Pickering, Prinzmetal, Wilson etc.) după cum s-au observat și la om stenoze

ale arterei renale fără hipertensiune arterială (Dustan, Holley 1964). De aici rezultă că relația cauzală între stenoza arterei renale și hipertensiune, nu este obligatorie.

Stenoza arterei renale pe o lungime mai mare reduce mult mai mult fluxul sanguin decît stenoza severă dar pe o lungime scurtă. Este de remarcat faptul că reducerea fluxului sanguin este proporțional mai mare decît aceea a filtrării glomerulare datorită creșterii fracției filtrate.

Rinichiul cu stenoză semnificativă a arterei renale retroresoarbe mai mult sodiu și apă la nivelul tubului contort proximal ca urmare a reducerii presiunii hidrostatice, datorită scăderii fluxului sanguin renal și a creșterii presiunii oncotice în capilarele peritubulare, rezultat al creșterii fracției filtrate. Alți autori pun retroresorbția crescută de sodiu și apă pe seama redistribuirii fluxului sanguin intrarenal către zona corticală, care are o capacitate mai mare de reabsorbție.

Indiferent de mecanism, urina care provine din rinichiul cu stenoză de arteră renală este în cantitate mai mică și cu un conținut scăzut în sodiu, comparativ cu urina din rinichiul controlateral sănătos. În schimb, conține o cantitate mai mare de substanțe neresorbabile, inclusiv creatinină. Osmolalitatea urinară globală este crescută.

Volumul rinichiului cu artera stenozată se reduce, inițial prin pierderea lichidelor, ulterior, prin atrofia ischemică renală.

Hipertensiunea renovasculară umană

În HRV umană găsim aceleași mecanisme și tulburări fiziopatologice pe care le-am descris la HRV experimentală. Fără îndoială, rolul preponderent îl deține relația dintre secreția de renină și bilanțul sodic. Faptul că nu există totdeauna o stare de echilibru între acești factori explică insuccesele pe care le obținem prin inhibarea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Inhibarea acestui sistem se poate realiza prin interceptarea mai multor verigi:

— blocarea secreției de renină cu β-blocanți;

— inhibarea reacției enzimatice renină-angiotensinogen;

— inhibarea reacției enzimatice: enzimă de convertire — angiotensină I;

— inhibarea fixării angiotensinei II pe receptorii vasculari.

Întrucît aceste metode n-au dat rezultatele scontate, este evident că în HRV umană intervin și alți factori: secreția altor substanțe vasopresoare, anomalii ale factorilor hipotensori renali etc.

Hipertensiunea renoparenchimatoasă umană

În general, factorii enumerați în patogenia HRV intervin și în HRP cu unele particularități în funcție de afecțiunea de bază. Astfel:

— HTA din glomerulonefrita difuză acută și din nefropatia gravidică apare mai ales ca rezultat al hipervolemiei indusă de retenția hiperosmolară de sodiu și clor (hiperaldosteronism secundar) și mai puțin prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

— HTA din glomerulonefritele cronice apare prin intervenția a numeroși factori: secreția de renină și alte substanțe presoare, scăderea secreției de substanțe hipotensoare renale, retenție hidro-salină.

— HTA din pielonefritele cronice, tuberculoza renală și poliarterita nodoasă apare printr-un mecanism Goldblatt intrarenal, dovada constituind-o hiperplazia aparatului juxtaglo-

merular. În vecinătatea focarului inflamator apare o endarterită proliferativă și fibroză intimală a vaselor mici și mijlocii, localizate în special în medulara rinichiului.

— HTA din nefropatia diabetică apare ca o consecință a macro- sau microangiopatiei diabetice, indiferent de forma anatomo-clinică.

— HTA din polichistoza renală se datorează comprimării arterelor renale sau intrarenale de către chiste — mecanism Goldblatt intra- sau extrarenal — la care se pot adăuga anomalii vasculare renale sau apariția de leziuni inflamatorii interstițiale cu afectare secundară a vaselor intrarenale.

HTA nefrogenă indiferent de tipul său apare ca o consecință a intervenției a 3 categorii de factori:

1. *Factori mecanici*. Numeroși autori (Bright, Toynbee, Traube, Bier) consideră drept mecanism al HTA existența unei jene mecanice în circulația sanguină renală, care ar avea răsunet asupra hemodinamicii generale.

2. *Factori nervoși*. Hipertensiunea ar apărea ca rezultat al unor reflexe produse de modificările circulației renale. Există însă multiple contra-argumente față de intervenția mecanismului nervos, dintre care cele mai semnificative sînt:

— denervarea pediculului renal sau simpatectomia nu împiedică apariția HTA (Heymans și colab., Pasteur Vallery—Radot, Blondin, Israel, Cachin);

— HTA renală experimentală diferă de cea produsă prin rezecția nervilor depresori carotidieni și preaortici;

— comprimarea arterei unui rinichi transplantat, celălalt fiind extirpat, face să apară HTA (Blalock și Levy, Glenn, Child și Hener).

3. *Factori umorali*. Rinichiul ischemic descarcă în circulație substanțe presoare, dintre care cea mai importantă este renina. Dar nu totdeauna la bolnavii cu ischemie renală unisau bilaterală s-a pus în evidență creșterea reninei în vena renală sau în restul circulației. De asemenea, efectul circulator care se atribuie angiotensinelor nu amintește decît parțial tabloul hemodinamic al hipertensiunii nefrogene. Fiziopatologia HTA nefrogene apare deci a fi foarte complexă, la producerea ei concurînd numeroși factori care se stimulează reciproc și se interferează succesiv.

În concluzie, HTA nefrogenă are la bază mecanisme presoare renale și extrarenale.

1. *Mecanismele presoare renale* sînt:

— hiperfuncția sistemului renină-angiotensină-aldosteron;

— creșterea volumului lichidelor extracelulare;

— mecanisme renoprive;

— metabolizarea deficitară a factorilor presori (sau lipsa de eliminare)

— deficit de factori hipotensori renali

2. *Mecanismele presoare extrarenale* constau în creșterea reactivității arteriolare și / sau apariția leziunilor vasculare ireversibile. La aceasta concură diverși factori:

a. *Endocrini* — hiperaldosteronismul secundar care alterează gradienții Na^+, Cl^- favorizînd transmineralizările;

— hipofizari — hipersecreția de ADH care duce la hipervolemie;

— factorul 3 natriuretic care controlează reabsorbția Na^+ în tubii renali.

b) *Neurogeni* — produc hipersimpaticotonii prin readaptarea β- receptorilor sino-carotidieni și periferici

c. *Metabolici* (celulari) — creșterea mucopolizaharidelor acide sau utilizarea defectuoasă a angiotensinei care cresc reactivitatea vasculară.

Clinic, simptomatologia HTA nefrogene este comună cu a celorlalte forme etiologice de HTA (esențială sau secundară), cu unele particularități pe care le prezentăm succint în cele ce urmează.

Hipertensiunea renoparenchimatoasă

Hipertensiunea renoparenchimatoasă este dominată de manifestările nefropatiei (uni- sau bilaterale) care a generat-o. Diagnosticul presupune deci, recunoaşterea iniţială a nefropatiei pe baza semnelor şi simptomelor caracteristice şi, ulterior, a hipertensiunii arteriale respective. Dacă HRP nu prezintă elemente absolut caracteristice, în schimb HRV prezintă unele particularităţi care impun multiple investigaţii paraclinice pentru a o recunoaşte şi a o diferenţia de alte hipertensiuni, în special de HTA esenţială.

Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară necesită multiple metode de investigare care furnizează date caracteristice. Astfel:

a) *Anamneza* are o pondere deosebită şi poate sugera existenţa unei HRV în următoarele circumstanţe:

— instalarea unei hipertensiuni arteriale înainte de 35 ani sau după 55 ani, la un subiect fără antecedente familiale de hipertensiune;

— accentuarea bruscă a unei hipertensiuni preexistente după ce am exclus feocromocitomul şi adenomul secretant de aldosteron;

— existenţa unor traumatisme lomboabdominale în antecedente sau a unor dureri abdominale sau lombare intense, apărute brusc, cu sau fără hematurie, care au precedat cu puţin timp instalarea hipertensiunii;

— orice bolnav cu „hipertensiune malignă", în special. *de novo*, cu proteinurie mică şi cu funcţie renală bine păstrată;

— lipsa de răspuns al unei hipertensiuni severe la tratamentul antihipertensiv.

b) *Examenul fizic* evidenţiază o hipertensiune arterială sistolodiastolică sau iniţial numai diastolică În plus, uneori poate fi găsit în cadranul superior abdominal un suflu continuu, ceea ce poate fi sugestiv de stenoză de arteră renală. Apare mai frecvent în stenoza de arteră renală. prin displazie fibromusculară decît în cea aterosclerotică. Există stenoze de arteră renală semnificativă fără suflu abdominal, după cum există suflu abdominal şi la subiecţii cu aortă abdominală foarte sinuoasă.

— Existenţa unei hipokaliemii severe, cu sau fără hiponatremie dar cu tendinţă la alcaloză, mărturie a unui hiperaldosteronism secundar trebuie să evoce hipertensiunea renovasculară.

c) *Modificări caracteristice ale unor teste specifice de investigare* a hipertensiunii renovasculare cum ar fi: urografia, arteriografia renală, nefrograma izotopică, nefroscintigrama, testul Howard, dozarea reninei, angiotensinei, aldosteronului etc.

1. *Examenele radiologice* furnizează date importante şi în special urografia şi arteriografia renală.

Urografia minutată, cu clişee precoce şi tardive, folosind în plus perfuzia cu manitol sau uree — testul „*washout*" — evidenţiază modificări morfologice şi funcţionale caracteristice hipertensiunii renovasculare:

— inegalitate volumetrică între cei doi rinichi, diferenţa fiind de peste 1,5 cm. Rinichiul cu arteră stenozată este mai mic datorită reducerii volumului de sînge, de lichid interstiţial şi de urină şi ca urmare a atrofiei parenchimului;

— neregularităţi ale conturului renal datorate infarctelor renale sau unor focare pielonefretice;

— prezenţa de ancoşe pe bazinet şi ureterul superior ca expresie a dezvoltării circulaţiei colaterale;

— inegalitate nefrologică pe filmele precoce, adică opacifierea cu peste

două minute mai tîrziu a rinichiului ischemic, datorită reducerii fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare de partea respectivă;

— inegalitatea pielică pe filmele tardive, adică hiperconcentrarea tardivă a produsului de contrast de partea ischemică — *„urographie trop belle"*. Aceasta se datorează modificării raportului între apa filtrată, apa reabsorbită, ceea ce permite retenția în sistemul pielo-caliceal a unei cantități crescute de substanță de contrast;

— inegalitatea testului *washout* în sensul întîrzierii de partea stenozei.

Arteriografia renală globală sau selectivă se poate executa prin două metode: aortografia translombară și metoda Seldinger (cateterizarea arterei renale via artera femurală). În prezent, se folosește numai tehnica Seldinger. Arteriografia renală prezintă următoarele indicații:

— hipertensiune arterială apărută brusc, după un episod dureros abdominal sau lombar, după un traumatism renal, fără antecedente familiale hipertensive;

— subiecți hipertensivi sub 40 ani, fără alte cauze de hipertensiune;

— subiecți hipertensivi în vîrstă, a căror hipertensiune evoluează malign, fără antecedente familiale hipertensive;

— prezența unui suflu abdominal continuu în cadranul superior;

— existența unei asimetrii renale morfologice sau funcționale sau prezența de calcificări în hil.

Arteriografia renală evidențiază arterele renale principale și ramurile lor, precum și colateralele accesorii anormale.

Ea poate furniza următoarele imagini:

— opacitate rotunjită atașată arterei — anevrism;

— opacifiere rapidă venoasă— fistulă arteriovenoasă;

— îngustarea unui segment urmată uneori de dilatație — stenoză;

— absența injectării arterei — tromboză totală. Există însă și tromboze parțiale sau repermeabilizări;

— imagine în „colier de perle" — hiperplazie fibromusculară.

Pe baza explorărilor radiologice, pot fi obținute patru tipuri de cauze de HTA nefrogenă;

a. Obstacole subrenale cu sediul uretral, vezical sau ureteral și care, datorită răsunetului lor renal, pot genera hipertensiune arterială.

b. Alterări renale unilaterale (hidronefroză, rinichi cu chiste multiloculare, rinichi tuberculoși, rinichi în potcoavă) pot produce hipertensiune prin ischemie renală.

c. Sindrom de „rinichi mic — arteră mică", constituit din rinichii mici congenitali, rinichii mici ai pielonefritei și rinichii mici posttraumatici, întotdeauna existînd o diminuare a calibrului arterei respective (aplazie, displazie, hipoplazie segmentară, hipoplazie armonioasă organoidă).

d. Leziuni vasculare renale care se manifestă prin: stenoză (cel mai frecvent), tromboză și anevrisme.

2. *Explorările izotopice* — scintigrama renală și nefrograma izotopică sînt valoroase și completează examenele radiologice.

a. *Scintigrama renală* furnizează următoarele aspecte:

— diferența de talie între cei doi rinichi, rinichiul ischemic fiind mai mic;

— amputația unor zone scintigrafice ca expresie a unor zone infarctizate.

b. *Nefrograma izotopică* (renograma izotopică), mult mai valoroasă decît precedenta, se execută prin injectarea i.v. de hippuran radioactiv, concomitent cu măsurarea radioactivității din dreptul fiecărui rinichi. Normal, se obține o curbă care prezintă 3 segmente:

α. primul segment, format dintr-o creștere bruscă a radioactivității în primul moment de la injectare, se dato-

rează radioactivității de fond a corpului la care se adaugă apariția izotopului în sîngele renal;

β. al doilea segment, format dintr-o creștere pînă la un pisc în 2—4 minute, este corelat cu fluxul sanguin renal și cu intensitatea funcțională a celulelor tubulare;

γ. al treilea segment, format dintr-un declin gradat al radioactivității atingîndu-se linia de bază în 20—30 minute de la injectare, este dat de eliminarea izotopului din rinichi și este dependent de starea de hidratare și de fluxul urinar.

Renograma izotopică măsoară rata fluxului de sînge din cei doi rinichi corelîndu-se foarte bine cu *clearance*-ul PAH. Stenoza unilaterală de arteră renală reduce rata captării izotopice și întîrzie *clearance*-ul izotopului în rinichiul afectat.

3. *Testul Howard-Connor* introdus în 1950 reprezintă un test de explorare funcțională separată a celor doi rinichi. El constă în determinarea în eșantioane de urină recoltate separat, prin introducerea de catetere ureterale, a volumului urinar și a concentrației de sodiu și creatinină. Ulterior testul a fost completat prin calcularea *clearance*-ului la creatinină, inulină și PAH și sensibilizat prin perfuzii cu soluții saline hipertonice, uree, ADH și angiotensină.

Proba comportă însă unele dificultăți:

a) administrarea de sare la un hipertensiv nu este lipsită de riscuri și necesită supraveghere atentă;

b) tolerarea cu dificultate a sondelor ureterale;

c) diureza poate fi mică; în orice caz, cînd diureza este sub 0,25 ml/minut nu se interpretează rezultatele;

d) apariția unei hematurii, care împiedică orice interpretare;

e) apariția unei infecții ascendente a rinichiului cu toate precauțiile de asepsie;

f) fuga urinii pe lîngă sondele ureterale, aspect pe care îl indică sonda vezicală.

Interpretrea probei: deficiența unuia din rinichi se poate afirma atunci cînd diureza este cu peste 40% redusă și *clearance*-ul la creatinină mai mic cu 25% față de celălalt rinichi. Testul Howard permite diferențierea stenozei arterei renale unilaterale de pielonefrita cronică unilaterală.

TABELUL XIV

Diferența între cei doi rinichi	Stenoza arterei renale	Pielonefrita cronică unilat.
Diureza	40%	40%
Concentrația Na^+	15%	egală sau crescută
Concentrația creatininei	40%	egală sau scăzută

Rappaport a modificat testul Howard—Connor considerînd că exprimarea rezultatelor este mai corectă dacă se determină comparativ produsul concentrației de sodiu și creatinină între rinichiul drept și stîng în următoarea expresie:

$$\frac{U_{Na}\ \text{stg.} \times \cdot U_{Cr}\ \text{dr.}}{U_{Na}\ \text{dr.} \times U_{Cr}\ \text{str.}}$$

Dacă acest raport este mai mic de 0,5 este vorba de stenoza arterei renale stîngi, iar dacă este mai mare de 2,5 este stenoză de arteră renală dreaptă. Dacă raportul este cuprins între 0,5 și 2,5 este vorba fie de hipertensiune arterială esențială, fie de pielonefrită unilaterală.

Oricum ar fi, testele de separare a urinilor prezintă multiple erori de interpretare. Dintre acestea cele mai importante sînt:

a) unele boli ale arterei renale, cum ar fi anevrismul, hiperplazia fibromusculară nu modifică obligatoriu în aval funcțiile renale;

b) stenoza unei ramuri a arterei renale scapă acestor investigații dacă nu

are răsunet asupra unui teritoriu întins;

c) stenoza arterei renale, uni- sau bilaterală, asociată cu pielonefrită cronică, uni- sau bilaterală, face dificilă interpretarea rezultatelor;

d) testele respective compară de fapt rinichiul studiat cu un rinichi patologic, întrucît orice hipertensiune arterială duce la modificări funcționale sau morfologice în ambii rinichi.

Totuși, testul este valoros, atît pentru diagnostic cît și pentru prognostic, însă numai în corelație cu celelalte teste. De asemenea testul este util în stabilirea atitudinii chirurgicale; nefrectomie sau operație reconstructivă vasculară. În acest sens, are importanță starea rinichiului „declampat". Nefrectomia trebuie să se facă numai după o amănunțită explorare a rinichiului care rămîne. Prognosticul după nefrectomie depinde de modificările fluxului sanguin, rezistența vasculară sau filtrarea glomerulară în rinichiul restant.

4. *Determinarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.* Sistemul renină-angiotensină este influențat de numeroși factori: vîrstă, poziție, ciclul menstrual, perioada de zi în care se face determinarea, aportul de sodiu și medicamente. Pentru aceasta, anterior prelevării de sînge se vor lua următoarele măsuri:

— suprimarea oricărui medicament cu săptămîni și luni înainte;

— regim dietetic standard timp de 3 zile, conținînd aproximativ 100—150 mEq Na^+ pe zi și 90—100 mEq K^+ pe zi;

— repaos în clinostatism timp de 10 ore.

Pentru cantificarea SRAA se folosesc diferite procedee;

a) Dozarea reninei plasmatice. Se consideră că valorile normale ale reninei în sîngele periferic sînt de 105—324 ng/100 ml. Renina este crescută în stenoza arterei renale mult mai mult decît în hipertensiunea arterială esențială, dar valori foarte mari se înregistrează în hipertensiunea arterială malignă asociată stenozei de arteră renală.

Mult mai valoroasă este dozarea comparativă a reninei în cele două vene renale. Deoarece fluxul sanguin renal este mare, eliberarea de renină produce o creștere mică a concentrației sale în sîngele renal. De asemenea, întrucît are o durată de supraviețuire relativ lungă în sîngele periferic, concentrația sa în sîngele arterial renal este relativ crescută. La cîine, concentrația de renină în sîngele arterial renal este de 10 μg/l, pe cînd în sîngele venos este de 12,5 μg/l, diferența veno-arterială fiind de 2,5. Aproximativ 3/4 din renina prezentă în sîngele din venele renale provine din renina intrată în rinichi odată cu sîngele arterial. Renina eliberată poate fi dedusă din ecuația Fick:

$$R.elib. = R.ven. - R.art.xFPR.$$

Un alt criteriu de apreciere a eliberării crescute de renină îl constituie calcularea raportului între renina plasmatică a rinichiului lezat (RL) și a rinichiului sănătos (RS). Acest raport (RL/RS) este mai mare de 1,6 în hipertensiunea renovasculară, în timp ce în hipertensiunea esențială este de 1,2. Pentru a fi siguri că rinichiul controlateral nu este secretant de renină, se compară rezultatele cu acelea obținute din sîngele prelevat din vena cavă inferioară.

b. Determinarea activității reninice a plasmei (ARP) constă în incubarea plasmei pe o perioadă determinată în prezența inhibitorilor angiotensinazelor. Termenul de „activitate" se referă la faptul că rezultatul depinde atît de concentrația reninei, cît și de aceea a angiotensinogenului (substratul reninei). Angiotensina generată în astfel de condiții se măsoară prin tehnica radioimunologică, iar rezultatul se ex-

primă în nanograme pe mililitru plasmă şi pe oră.

La omul adult, după aproximativ 10 ore de clinostatism şi la un aport normosodat (100—150 mEq Na^+/24 ore) activitatea reninică a plasmei este de 25,3±3,1 ng/l/min. ARP este mai crescută la subiectul foarte tînăr şi scade după 65 ani.

c. Determinarea concentraţiei substratului reninei. Indiferent ce metodă folosim, rezultatele obţinute arată că există în condiţii bazale, renină şi angiotensină II. Valorile normale ale angiotensinei II sînt cuprinse între 5—50 ng/ml. Datorită acestor concentraţii foarte mici, se utilizează teste indirecte.

α. Testul la angiotensină Kaplan şi Silah. Teoretic, la un subiect a cărui angiotensină este ridicată, injectarea unei cantităţi date de angiotensină, va antrena o creştere tensională mai mică decît la subiectul martor, sau va trebui o cantitate mai importantă de angiotensină pentru a obţine o anumită creştere a tensiunii arteriale minime, sensibilitatea la angiotensină a subiecţilor cu hipertensiune prin stenoză a arterei renale precum şi a celor cu hipertensiune malignă fiind mai mică decît a celor cu hipertensiune arterială esenţială.

Rezultatele testului Kaplan sînt următoarele:

— 8-12 ng/kg/min angiotensină la subiecţi normali sau la cei cu hipertensiune arterială esenţială;

— 20 ng/kg/min angiotensină în caz de hiperaldosteronism secundar.

β. Testul cutanat la angiotensină. Injectarea intradermică a 0,1 μg de angiotensină determină o vasoconstricţie a cărui durată este diferită la normotensivi (17 minute.) faţă de hipertensivi (119 minute).

În practica medicală, este bine să cunoaştem toţi factorii care influenţează sistemul renină-angiotensină (tabelul XV).

d. Aldosteronul este crescut în hipertensiunea renovasculară numai în 25% din cazuri, în timp ce în hipertensiunea malignă apare constant crescut.

5. *Teste terapeutice.*

a. Testul cu 1—sar—8—ala—angiotensina II *sau* saralazină (inhibitor competitiv al angiotensinei II). Numeroase cercetări experimentale arată că renina şi angiotensina II scad după saralazină şi implicit presiunea arterială. Acest test este echivalent cu dozarea angiotensinei II în diagnosticul şi prognosticul chirurgical al hipertensiunii renale. Unii autori îl consideră drept test de diagnostic al hipertensiunii arteriale renindependente.

Brunner, Streeton, Marksetal şi colab. raportează scăderi ale presiunii arteriale după saralazină, dar nivelurile plasmatice ale reninei şi angiotensinei II erau ridicate. Depleţia de sodiu creşte renina şi angiotensina şi accentuează efectul depresor al saralazinei. Saralazina anulează efectul presor rapid al angiotensinei, dar nu şi efectele presoare lente. Pentru a testa componenta lentă este necesară o perfuzie prelungită cu saralazină. Dacă şi acest test este pozitiv putem conclude că pacienţii vor răspunde favorabil la tratamentul chirurgical.

b. Testul cu β—blocanţi este utilizat pentru prognosticarea rezultatelor tratamentului chirurgical, deoarece aceste droguri blochează sistemul renină-angiotensină. În cazul în care terapia cu betablocanţi normalizează presiunea arterială se poate aprecia că rezultatele tratamentului chirurgical vor fi favorabile.

6. *Alte teste.* În hipertensiunea renovasculară şi mai ales cea prin stenoză de arteră renală, se pot efectua şi alte explorări: determinarea gradientului de presiune pre- şi poststenotic şi fenorenograma prin care se înregistrează unde pulsatile prin introducerea unui cateter în bazinet.

TABELUL XV

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ ACTIVITATEA RENINEI PLASMATICE
(DUPĂ CAMERON G. STRONG)

I. *Activitate scăzută a reninei plasmatice*

A. Volum crescut al lichidelor extracelulare
1. Încărcare cu sare
2. Exces de mineralocorticoizi
a. Hiperaldosteronism primar
c. Hipertensiune adrenaliană congenitală
d. Ingesta de liquiriție
3. Retenția familială de sare (sindrom Liddle)

B. Hiperkaliemia

C. Absența de țesut renal

D. Deficiențe de catecolamine
1. Disfuncție vegetativă
2. Blocanți neuroadrenergici — Rezerpina
— Clonidina
— Metildopa
— Agenți ganglioblocanți
3. Blocanți betadrenergici — Betablocanți

E. Poziția de decubit

F. Vîrsta înaintată

II. *Activitate crescută a reninei plasmatice*

A. Volum redus al lichidelor extracelulare
1. Restricția de sare
2. Pierderi de lichide:
— Gastrointestinal (vărsături, diaree)
— Diuretice (furosemid, acid etacrinic, tiazidice, spironolactone)
— Hemoragii
— Nefrita care pierde sare

B. Volum plasmatic efectiv redus
1. Ortostatism
2. Insuficiență adrenaliană
3. Ciroză hepatică cu ascită

C. Exces de catecolamine
1. Feocromocitom
2. Stress, traumă, hipoglicemie
3. Efort fizic
4. Hipertiroidism

D. Hipokaliemie

E. Tratament cu vasodilatatoare periferice — Guanetidină
— Hidralazine
— Diazoxid
— Nitroprusiat

F. Boli renale
1. Hipertensiunea renovasculară
2. Hipertensiunea malignă
3. Hiperplazia aparat. juxtaglomerular (sindrom Bartter)
4. Tumori secretante de renină

G. Substrat reninic în cantitate crescută
1. Sarcina
2. Tratament cu estrogeni
3. Tratament cu corticoizi, sindrom Cushing

Bibliografie selectivă

1. BROWN J.J., LEVER F.A., ROBERTSON J. SJ. — Renal Hypertension Aetiology, Diagnosis and Treatment. In: Renal Disease" (sub red. Sir *Douglas Black*, *N,F. Jones*), Blackwell Scintific Publications, Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1979.
2. CAMERON G. STONG — Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. In: Textbook of Renal Pathophysiology", cap. XIII (ed. *Franklyn G. Knos*), 1978.
3. CIER F.J. — La physiologie du système rénine-angiotensine, *J. Physiol. (Paris)*, 1979, *75*, 179, 193.
4. DAVID B. CASE, M.D., JOHN M. WALLACW, M.D., HAND J. KEIM, M.D., MICHAEL A. WEBER, M.D., JEAN E. SEALEY D. SC., JOHN H. LARAGH M.D. — *New Engl. J. Med.*, 1977, *296*, 12, 641—646; arch., 24.
5. HAMBURGER J. și colab. — Néphrologie, Flammarion Sér. Méd., Paris, 197.
6. KLEINERMAN L., ILIESCU M., EFRAIM M., GHIȚĂ M. — Hipertensiunea arterială reno-vasculară, *Med. internă (Buc.)*, 1974, *26*, 3, 259—270.
7. LAGRUE G. — *Medicorama*, 1966, 23, 1—35.
8. LAMARQUE L.J., GINESTIE F.J., JASPART W., SENAC P.J. — *Cah. Méd.*, 1971, 12, 433—438.
9. LARDOUX H., VIAL S.F., MENARD J., CORVOL P., MILLIEZ P. — *Méd. et Hyg. (Genéve)*, 1977, 35, 729—734.
10. LEONARD ANDREW, BRENNAN JR. — Hipertensiunea renovasculară. In: Textbook of Renal Pathophysiology", cap. XIV (ed. *Franklyn G. Konx)*, 1978.
11. REUBI FR. — Néphrologie clinique, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1972, p. 495—584.
12. RICHET G., BEAUFILS M. — Rein et hypertension arterielle. Néphrologie, physiopathologie clinique, J.B. Baillière et Fils, Paris, 1971, p. 224—235.
13. SARRE H. — Nierenkrankheiten, cap. XXI, Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 175—185.
14. URSEA N. — Funcția endocrino-umorală. Progrese recente în medicina internă, Edit. medicală, București, p. 81—91.
15. URSEA N., IONESCU-TÎRGOVIȘTE C. — Hipertensiunea arterială de origine renală, Edit. medicală, București, 1971, p. 59—235; 275—356.
16. URSEA N. — Tratamentul hipertensiunii renale. In: Terapeutica medicală" (sub red. *R. Păun.)*, Edit. medicală, București (sub tipar).

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Insuficiența renală acută (IRA) este un sindrom clinic, umoral și urinar caracterizat prin scăderea rapidă și severă a funcțiilor renale, survenită de cele mai multe ori pe rinichi anterior normali și, de aceea, considerată potențial complet reversibilă (40). Această definiție, utilă pentru practician prin implicațiile sale diagnostice și terapeutice, se referă însă numai la funcțiile de elaborare a urinii și ignoră alte funcții renale (endocrină, metabolică etc.); de asemenea trebuie menționat că nu întotdeauna IRA se instalează în condițiile unor rinichi normali anatomic, ci poate complica și diverse nefropatii, situații în care reversibilitatea nu poate fi completă (41).

Apărută ca o complicație a unor variate afecțiuni grave, IRA reprezintă o problemă de maximă importanță pentru chirurg, internist și obstetrician. Cu toate acestea principalele sale manifestări și anume oligoanuria și azotemia sînt dificil de definit (27). Eliminarea substanțelor de catabolism protidic ale unui organism normal, în condiții de echilibru metabolic, necesită un volum urinar de minimum 400—500 ml/24 ore, deoarece capacitatea maximă de concentrare tubulară permite concentrarea urinii doar pînă la greutatea specifică de 1 036 mOsm/l și, de aceea, se admite că scăderea diurezei sub această limită caracterizează IRA. Dar, obișnuit, IRA complică afecțiuni grave în care are loc atît intensificarea, uneori masivă, a catabolismului protidic, cît și scăderea capacității tubulare de concentrare a urinii și, de aceea, cantitatea minimă de urină necesară pentru eliminarea produșilor de catabolism este superioară valorilor menționate. De altfel nu rareori se instalează IRA cu toate că diureza este apropiată de cea normală — *IRA cu diureză conservată.* Creșterea rapidă a nivelului azotemiei este de asemenea o noțiune relativă, deoarece concentrația plasmatică a ureei — indicele variațiilor cantitative ale produșilor catabolismului protidic — crește proporțional cu intensitatea catabolismului și, dacă într-o IRA fără complicații creșterea zilnică a uremiei este de 20—40 mg/100 ml, în cazurile însoțite de catabolism protidic foarte intens aceste valori sînt mult depășite.

În formele tipice IRA este ușor de diagnosticat, dificultăți creiînd doar diagnosticarea formelor ușoare de insuficiență renală funcțională și a formelor grave de necroză corticală renală. De un real folos în asemenea condiții, în afara examenelor clinice și de laborator, sînt puncția biopsică renală, nefrograma izotopică și arteriografia renală.

Etiologia IRA

IRA este un sindrom polietiologic care poate complica o serie variată de afecțiuni renale și extrarenale. De cele mai multe ori cauza IRA poate fi determinată cu ușurință, prin coro-

borarea datelor anamnestice cu cele furnizate de examenele clinice. Cu toate acestea într-un număr redus de cazuri etiologia IRA rămîne neprecizată, în pofida investigațiilor (43).

S-au propus multiple clasificări ale cauzelor IRA bazate pe variate criterii, cea mai utilă pentru clinician, deoarece furnizează indicații asupra patogeniei sindromului și indicații terapeutice, este clasificarea bazată pe situația agentului cauzal față de rinichi. Această clasificare, propusă de Merrill (34) și completată ulterior de alți autori, grupează cauzele IRA în prerenale, renale și postrenale (tabelul XVI)

IRA prin cauze prerenale

IRA prin cauze prerenale complică diverse afecțiuni care produc scăderea FSR sub un anumit nivel critic, necesar pentru menținerea funcționalității renale. Principalele cauze prerenale de IRA sînt reprezentate de hipovolemie, insuficiența cardio-vasculară și

TABELUL XVI

CAUZELE MAJORE ALE IRA
(MODIFICAT DUPĂ LEVINSKY N.G. ȘI ALEXANDER L.A.)

A. IRA prerenale	
1. Hipovolemii severe	Hemoragii grave Sechestrare de plasmă și/sau lichide electrolitice (arsuri, peritonite, dilatație gastrică acută etc.). Pierderi de lichide gastro-intestinale (diaree, vărsături, aspirații gastro-duodenale etc.). Pierderi lichidiene renale (exces de diuretice, diureze osmotice în diabetul zaharat etc.). Pierderi lichidiene cutanate (transpirații profuze, arsuri etc.).
2. Insuficiențe cardio-vasculare	Insuficiență miocardică acută (infarct, tamponadă, disritmii). Sechestrare sanguină intravasculară (infecții, avort septic, anafilaxie, acidoze severe etc.).
3. Obstrucții vasculare	Arterială (tromboză, embolism, anevrism). Venoasă (tromboza venei renale, tromboza difuză a venelor mici renale în amiloidoză, obstrucția venei cave etc.).
B. IRA renale	Nefrotoxine — toxice medicamentoase (barbiturice, sulfamide, antibiotice, fenilbutazonă, fenacetină, hidantoină, PAS, salicilați, paracetamol, substanțe iodate de contrast etc.). — toxice exogene (săruri de aur, plumb, mercur, bismut, arsenic, uraniu, tetraclorură de carbon, etilenglicol, acid oxalic, metanol, crezol, fenol, lizol, anilină, ciuperci otrăvitoare, veninuri de șerpi etc.). — toxice endogene de natură necunoscută (pancreatite acute, ileus, afecțiuni hepatice severe, afecțiuni intestinale etc.). Nefropatii glomerulare poststreptococice Nefropatii gravidice: preeclampsie-eclampsie, IRA postpartum Pielonefrite acute Nefroscleroze maligne Vasculite (periarterită, angeită alergică, LED) Sindrom hepato-renal Hipercalcemie severă Necroză tubulară acută postischemică (șocul hipovolemic) sau prin pigmenți sanguini (hemolize intravasculare de orice cauză, mai ales după transfuzii incompatibile), mioglobinurii prin traume și miopatii, come prelungite, efort excesiv etc.
C. IRA postrenale	Obstrucții (litiază urinară, neoplasme de organe pelvine și de vezică, adenom și carcinom prostatic, ligatură chirurgicală ureterală, cateterism ureteral etc.) Rupturi vezicale, tulburări neurogene vezicale etc.

obstrucțiile vaselor sanguine principale renale, toate avînd drept factor comun ischemia renală. Stările de șoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, postoperator, postcombustional, toxicoseptic etc.) reprezintă cauza cea mai frecventă a IRA prerenale, urmate de șocul cardiogen (infarct miocardic întins, tamponadă, disritmii etc.) și de diversele tipuri de tulburări hidroelectrolitice, prin pierderi de plasmă sau lichide electrolitice (digestive, renale, cutanate), sau prin acumulări lichidiene masive în țesuturi sau cavități preformate (arsuri întinse, pancreatite acute necrotice, dilatații acute de stomac, ocluzii intestinale, peritonite etc.). Pierderile de K^+ și hipokaliemia nu provoacă IRA decît dacă sînt însoțite de alte tulburări electrolitice sau hemodinamice (vărsături, diaree, abuz de diuretice, comă diabetică, insuficiență corticosuprarenaliană acută etc.); de asemenea tulburările echilibrului acido-bazic de tip respirator sau metabolic nu determină IRA decît asociate colapsului circulator (acidoză respiratorie), deshidratărilor grave (acidoză metabolică) sau tulburărilor complexe hidro-electrolitice (alcaloză metabolică) (23).

IRA prerenale consecutive unor tulburări hemodinamice sistemice acute, în anumite limite de intensitate și de timp — variabile de altfel de la un subiect la altul — sînt prompt corectabile prin readucerea la normal a volumului sanguin circulant efectiv, a presiunii sanguine sistemice și a debitului cardiac, deoarece rinichii sînt anatomic normali și pierderea funcționalității lor este consecința tulburărilor hemodinamice intrarenale. De aceea, acest stadiu inițial, rapid reversibil, este denumit de unii autori *insuficiență renală funcțională*. Menținerea ischemiei renale intense determină leziuni necrotice tubulare, insuficiența funcțională devenind organică și, ca urmare, normalizarea condițiilor hemodinamice sistemice nu mai este urmată de reluarea activității renale, complicația renală continuîndu-și evoluția pe cont propriu pînă la refacerea epiteliului tubular lezat sau pînă la moartea pacientului.

Obstrucțiile acute ale unor vase sanguine mari reprezintă cauze rare de IRA prerenală, frecvența lor fiind sub 5% din totalul cazurilor internate (23). Obstrucția unei artere renale printr-un trombus dezvoltat pe o placă ateromatoasă sau printr-un embolus (endocardită bacteriană, stenoză mitrală cu fibrilație atrială etc.), este urmată de infarctizarea ischemică a teritoriului renal irigat de vasul obstruat și, în cazul unor artere mari, de IRA. Tromboza venelor renale se instalează de obicei la pacienți cu o nefropatie prealabilă (sindrom nefrotic primitiv sau secundar unei amiloidoze renale), cu tromboflebită a membrelor inferioare sau cu deshidratări grave la copii foarte mici etc. și produce un infarct hemoragic renal, uneori însoțit de IRA. Prognosticul IRA prin obstrucții vasculare renale depinde de dimensiunile vaselor obstruate.

O formă extrem de gravă de IRA prerenală este *necroza corticală renală bilaterală*, instalată consecutiv ocluziei funcționale sau organice a arterelor interlobulare și a ramurilor lor, a arterelor terminale și a arteriolelor corticale.

Frecvent necroza corticală bilaterală este consecința decolării premature a placentei normal inserate cu apoplexie uteroplacentară, alteori a disgravidiilor tardive, a hemoragiilor grave *(placenta praevia)* sau a șocului septic *post partum*. Dar această complicație a fost observată și în afara gravidității în cursul unor diverse infecții (scarlatină, difterie, pneumonie, amigdalită, dizenterie etc.), al unor intoxicații (dioxan, dietilenglicol etc.,), mai rar în stări de șoc, septicemii, pancreatite acute, sau după injecții de toxină

stafilococică și experimental a fost provocată prin deficit de colină.

Necroza corticală bilaterală, presupusă atunci cînd anuria este totală și durabilă, poate fi diagnosticată după aproximativ o săptămînă de evoluție prin coroborare datelor furnizate de puncția biopsică, arteriografia renală (întîrziere considerabilă a vitezei de circulație, lipsa opacifierii arterelor interlobulare, absența nefrografiei corticale în necrozele totale și neomogenitatea ei în necrozele parțiale). Mecanismul de producere a obstrucției vasculare ar putea fi vasoconstricția intensă, vasoplegia, tromboza sau necroza peretelui vascular și, probabil, că este diferit în diversele condiții patologice menționate. Prognosticul acestei grave complicații depinde de mărimea teritoriului renal necrozat, în cazuri de necroze corticale totale, anuria este definitivă și supraviețuirea este posibilă numai prin hemodialize periodice sau transplant renal. În aproximativ jumătate din cazuri necroza corticală este doar parțială și ca urmare diureza se reia, chiar după mai multe săptămîni și se ameliorează apoi progresiv, probabil prin hipertrofia nefronilor restanți (23).

IRA prin cauze renale

IRA prin cauze renale sînt consecința unor variați agenți etiologici care lezează direct rinichiul, sau a unor factori prerenali care, prin intensitatea și persistența lor, produc „renalizarea" unei IRA inițial funcțională. Actualmente cauzele cele mai frecvente ale IRA renale sînt reprezentate de agenții toxici renali (nefrotoxine) și pigmenții heminici (hemoglobina și mioglobina). În trecut nefrotoxinele cele mai importante erau toxicele industriale și diverse substanțe toxice ingerate accidental sau în scop de suicid, dar acum peste 50% din IRA renale sînt consecința unor variate droguri, în special a unor antibiotice din grupul aminozidelor (neomicină, kanamicină, gentamicină) etc.) sau din grupul cefalosporinelor (cefaloridina, cefalotina etc). și a substanțelor iodate de contrast utilizate pentru colecistografia orală. IRA prin sulfamide, întîlnită pînă nu de mult destul de frecvent, a devenit excepțional de rară, ca urmare a utilizării unor sulfamide mai solubile și a aplicării unor măsuri adecvate de supraveghere (stimularea diurezei, alcalinizarea urinii).

Hemoglobina și mioglobina, ajunse în circulație ca urmare a unor hemolize intravasculare masive și/sau a rabdomiolizei intense, au fost de asemenea considerate ca agenți nefrotoxici, deoarece IRA complică frecvent diversele afecțiuni în care acești pigmenți heminici se elimină în cantități crescute prin urină (avort septic, infecții cu germeni gram negativi, incompatibilități hemotransfuzionale, droguri hemolizante, sindrom de strivire, traumatisme însoțite de distrugeri mari tisulare etc.). Dar acești pigmenți, perfuzați în stare pură la oameni și animale bine hidratați, s-au dovedit a fi lipsiți de toxicitate renală și de aceea efectele nefrotoxice au fost atribuite fie stării de șoc care însoțește afecțiunile menționate, fie unor substanțe încă necunoscute eliberate din membranele eritrocitelor și ale fibrelor musculare striate prin distrugerea lor.

Diverse nefropatii bilaterale cu evoluție acută reprezintă de asemenea cauze de IRA renală. Dintre acestea menționăm glomerulonefritele acute bilaterale, care reprezintă în medie 5% din totalul cazurilor de IRA (23), se instalează obișnuit după 10—20 de zile de la o infecție rinofaringiană de obicei streptococică și sînt caracterizate morfopatologic prin proliferarea celulelor endocapilare, mai ales mezangiale, depuneri fibrinoide pe versantul extern al membranei bazele glomerulare și numeroase polimorfonucleare în lumenul capilarelor glomerulare. Evo-

luția în marea majoritate a cazurilor este spre vindecare, cu toate că uneori proteinuria și hematuria microscopică pot persista luni și chiar ani după episodul acut. Nefropatia din disgravidiile tardive prezintă adesea o simptomatologie similară celei a glomerulonefritelor acute și, dacă nu este tratată adecvat, poate determina IRA însoțită de hipertensiune severă, iar la examenul morfopatologic renal se găsește tumefierea celulelor endoteliale și depuneri de fibrină intra- și subendoteliale. Alterările renale cedează după naștere și de obicei nu lasă sechele și nici nu recidivează cu ocazia sarcinilor următoare. Nefritele interstițiale acute de origine infecțioasă (pielonefritele acute), toxică (colistina în doze mari), imunologică (penicilină, meticilină etc.) sînt caracterizate la examenul morfopatologic prin infiltrații interstițiale cu polimorfonucleare (sau cu celule rotunde de tip limfo-plasmocitar cînd sînt de natură imunologică), care iradiază în benzi largi din regiunea pielocaliceală pînă în cortex, uneori în aceste benzi existînd abcese. Nefroangiosclerozele maligne și microangiopatiile trombotice renale provoacă IRA severe, cu prognostic înainte foarte grav, actualmente evoluînd însă frecvent favorabil, ca urmare a aplicării unui tratament adecvat.

IRA prin cauze postrenale

IRA prin cauze postrenale se datorează obstrucției funcționale sau organice a sistemului canalelor excretoare de la calicii pînă la meatul urinar, de către obstacole intraluminale sau compresiuni externe. Orice formă de obstrucție poate fi agravată de infecție, care interferă cu dinamica tractului urinifer. Leziunile funcționale obișnuite includ segmente de ureter adinamic, refluxul uretero-vezical și vezica neurogenă (tabes, pseudotabes diabetic etc.). La copii a fost descrisă o serie variată de obstrucții anatomice produse de malformații congenitale, ca de exemplu: stricturi uretero-basinetale, inserții anormale uretero-vezicale, anomalii de poziție ureterală (ureter ectopic) și valve uretrale posterioare, acestea din urmă reprezentînd cauza cea mai frecventă a hidronefrozei la băieți. La adulți cauza cea mai frecventă a IRA postrenală este calculoza reno-basinetală, care numai rareori produce simultan obstrucția bilaterală, dar poate provoca anurie atunci cînd un calcul migrat obstruează un ureter, iar rinichiul controlateral este în prealabil exclus funcțional sau extirpat. La femei o cauză importantă de compresiune ureterală bilaterală, predominant de partea dreaptă, este reprezentată de dezvoltarea uterului gravid și explică dilatația tractului urinar observată în ultimele luni ale graviditătii — hidronefroza de sarcină. Fibroza retroperitoneală difuză, de obicei bilaterală, observată mai frecvent între 40—60 de ani, avînd sediul obișnuit la nivelul L_4—L_5, deși poate bloca ureterele la orice nivel, cu excepția porțiunilor terminale, este consecința unor infecții, a neoplaziilor difuze retroperitoneale, sau a ingestiei îndelungate de metisergid maleat pentru tratamentul migrenei, iar uneori are etiologie necunoscută. Ligatura sau lezarea ureterelor în cursul intervențiilor chirurgicale pelviene se produce la aproximativ 10% din femeile care au suferit operații radicale pentru neoplasm de col uterin și la 1% din pacienții care au suferit operații pe colon (39). La bărbații adulți cauzele principale ale obstrucției tractului urinar inferior sînt: adenomul și adenocarcinomul prostatic, leziunile medulare și, mai ales, stricturile uretrale (22).

Precizarea mecanismului obstructiv al unei IRA este posibil prin efectuarea unei urografii cu substanțe de contrast, utilă și în condiții de anurie totală, care aduce informații asupra

sediului obstacolului. În cazurile obișnuite de obstrucții unilaterale, celălalt rinichi fiind anterior exclus sau absent, urografia arată creșterea dimensiunilor rinichiului de partea obstrucției, nefrografie densă și prelungită, dilatație pielo-caliceală (23). Cistoscopia, urmată de cateterism ureteral unilateral, este utilizată numai la nevoie și cu multă grijă, deoarece predispune la infecții și este urmată adesea de un edem bulos al mucoasei ureterale, care accentuează obstrucția sau o provoacă dacă nu exista anterior (25).

Statisticile mari demonstrează că cele mai frecvente sînt IRA prerenale, reprezentînd aproximativ 80% din totalul cazurilor, urmate de IRA provocate de agenți nefrotoxici, cu o frecvență de 15—20% și de cele prin boli ale parenchimului renal, prezente doar în 1—2% din cazuri (55).

Evoluția clinico-biologică a IRA

Indiferent de etiologia sa IRA evoluează în 4 faze și anume: debut, oligoanurie, poliurie și recuperare.

Faza de debut

Faza de debut este încă insuficient studiată, deoarece în primele ore de evoluție alterarea funcțională renală este marcată de manifestările clinice grave ale afecțiunii cauzale (infecție acută, traumatism sever, intoxicație, hemoliză etc.), însoțite sau nu de stare de șoc. Manifestările clinice dominante sînt cele ale șocului incipient: paloarea și răcirea extremităților, colabarea venelor superficiale, tahicardie cu puls filiform, tensiune arterială uneori normală, alteori mai mult sau mai puțin coborîtă, tahipnee, excitație psihomotorie sau adinamie etc. (55).

Diminuarea progresivă a diurezei — primul semn al IRA — la început moderată, deoarece insuficiența renală este încă funcțională, este atribuită afecțiunii cauzale și numai după 24—48 ore, cînd celelalte funcții s-au normalizat, persistența unui flux urinar sub 500 ml/24 ore stabilește diagnosticul. Uneori oligoanuria se instalează numai după cîteva zile (intoxicațiile cu substanțe nefrotoxice) (51), alteori diureza se menține la niveluri apropiate de cele normale (IRA cu diureză conservată), iar alteori oprirea fluxului urinar este de la început totală (uropatia obstructivă). Cu toate aceste variații ale debutului, diagnosticul de IRA trebuie să fie stabilit cît mai precoce, mai ales în IRA de cauze prerenale și să se aplice cît mai precoce tratamentul adecvat, deoarece atît timp cît IRA este funcțională și rinichii sînt indemni se poate obține rapid normalizarea funcțiilor renale doar prin corectarea hipovolemiei și a tulburărilor hemodinamice intrarenale, în timp ce persistența tulburărilor de irigație renală cîteva ore sau cîteva zile determină leziuni tubulare organice, care necesită o perioadă mult mai lungă de recuperare.

Delimitarea stadiului funcțional de cel organic este foarte dificilă și se bazează în special pe anumite caracteristici ale urinii, deoarece în stadiul funcțional al IRA rinichii își păstrează încă, cel puțin parțial, anumite funcții. În stadiul funcțional urina, în cantitate redusă, are osmolalitate crescută (>400 mOsm/l), raportul osmotic U/P peste 1,5, concentrația ureei mai mare de 8-10 g/l, cea a Na^+ foarte scăzută (obișnuit sub 10 mEq/l), cea a K^+ crescută (peste 30-40 mEq/l), raportul Na^+/K^+ subunitar. Sedimentul urinar conține un număr moderat de cilindri hialini și fin granuloși și doar un număr

redus de cilindri granuloşi şi celulari. Concentraţia sanguină a ureei, care creşte mai rapid şi mai intens decît cea a creatininei, face ca raportul ureic U/P să fie mai mare de 20 şi cel creatininic mai mare de 40. Corectarea stării de şoc şi a tulburărilor hidro-electrolitice, prin administrarea de plasmaexpandere asociate cu un diuretic (furosemid) este urmată adesea de reluarea diurezei în IRA funcţionale (55). În schimb, în IRA organică oliguria se însoţeşte de izostenurie (greutate specifică urinară stabilă între 1 010 şi 1 015), raport osmotic U/P sub 1,1 (30), eliminări urinare de Na^+ între 40—80 mEq/l indiferent de starea de hidratare şi de volumul lichidelor extracelulare (7), raport urinar Na^+/K^+ supraunitar, prezenţa de numeroase hematii, leucocite, celule epiteliale şi predominanţa cilindrilor bruni granuloşi şi celulari epiteliali în sedimentul urinar. Raportul ureic U/P în general sub 3 şi numai rareori ajungînd pînă la 10, raportul creatininic U/P sub 10 (7), iar corectarea tulburărilor hemodinamice sistemice prin administrarea de manitol şi furosemid nu determină reluarea imediată a diurezei.

Faza oligoanurică

Faza oligoanurică se instalează obişnuit 1—2 zile după ce a acţionat cauza declanşatoare, uneori însă numai după o săptămînă (nefrotoxine) şi durează 3-27 zile (în medie 10 zile) (55), dar uneori persistă numai cîteva ore, iar alteori cîteva săptămîni, mai ales la bătrîni (19).

Principala manifestare a acestei perioade evolutive este oliguria sau chiar anuria, prin oligurie fiind desemnate diurezele sub 400—500 ml/24 ore, iar prin anurie diurezele sub 50 ml/24 ore (unii autori admit ca limită inferioară 100 ml zilnic), în condiţiile unui aport hidric normal sau chiar crescut. Lipsa totală a urinii, foarte rară în necroza tubulară acută (1 din 85 pacienţi) (51), este observată în necroza corticală renală bilaterală, accidente vasculare, glomerulite, vasculite renale şi obstrucţii ureterale bilaterale (27). Trebuie subliniat însă că o diureză zilnică de 400—500 ml nu diagnostichează o IRA dacă greutatea specifică urinară este de peste 1 036, deoarece nu se reţin produşi terminali ai catabolismului protidic, în schimb, diureze mult mai mari sau apropiate de cele normale însoţesc o IRA, dacă rinichii şi-au pierdut parţial capacitatea de concentrare urinară şi prezintă concomitent şi alte tulburări. Asemenea situaţii, prezente în aproximativ 1/5 din totalul cazurilor de IRA (27), caracterizează IRA cu diureză conservată, în care cantitatea de urină este de 500—1 000 ml/24 ore, urinile au conţinut scăzut de Na^+, raport osmolar U/P nu depăşeşte 1,2 şi, în general, evoluţia clinică este mai puţin gravă. IRA cu diureză conservată se poate instala în aceleaşi condiţii care produc obişnuit IRA oligoanurice, dar au fost observate mai ales după arsuri, traumatisme şi nefrotoxice. Cu toate că în general prognosticul formelor nonoligurice este mai bun, trebuie să se instituie un control riguros al ingestiei de lichide, deoarece răspunsurile la stimulii fiziologici nu sînt adecvate şi de aceea există pericolul edemului pulmonar acut consecutiv încărcării hidro-saline.

În primele zile de oligoanurie pacientul cu IRA nu prezintă alte manifestări clinice în afara celor ale afecţiunii cauzale, dar pe măsura persistenţei oligoanuriei încep să apară semnele clinice ale „intoxicaţiei uremice". Rapiditatea instalării manifestărilor clinice depinde de natura afecţiunii cauzale, fiind mai precoce la pacienţii cu IRA consecutive unor traumatisme grave, arsuri întinse, septicemii etc., în care intensitatea catabolismului protidic este în special crescută. Anomaliile principale ale oricărei IRA, indiferent de etiologia sa, sînt: retenţia

azotată și alterările hidro-electrolitice și acido-bazice, acestea provocînd multiple tulburări funcționale ale diverselor sisteme ale organismului, înglobate sub denumirea de sindrom azotemic.

Retenția azotată constă în creșterea concentrației plasmatice a diverșilor constituenți ai N neproteic, evidențiată obișnuit prin creșterea progresivă a concentrației ureei, la om principalul produs terminal al catabolismului proteic. Ureea este sintetizată de ficat în cadrul unui ciclu complex de reacții, în condițiile unui echilibru metabolic și al unui regim alimentar obișnuit, în cantități de 10—20 g zilnic și este eliminată în proporție de 90% prin urină și 10% prin fecale (23). În condiții fiziologice ureea urinară reprezintă un bun indice al bilanțului azotat al organismului și provine din catabolismul atît al proteinelor exogene (alimentare) cît și al celor endogene (tisulare). Concentrația plasmatică a ureei depinde atît de valoarea funcțională renală cît și de alți factori (alimentație, intensitatea catabolismului protidic, starea de hidratare etc.) și de aceea uneori se ajunge la creșteri ale concentrației plasmatice a ureei în condiții patologice în care funcția renală nu este alterată — azotemii extrarenale, —, iar alteori concentrația plasmatică a ureei este normală sau chiar diminuată deși rinichii sînt lezați (sindromul hepato-renal).

În IRA concentrația plasmatică a ureei crește progresiv atît din cauza sistării eliminărilor urinare, cît și a intensificării catabolismului protidic endogen. La un pacient cu IRA fără complicații ureea sanguină crește de obicei cu 10-20 mg/100 ml/24 ore, ca rezultat al catabolizării a 20-40 g proteine (37), în cea mai mare parte endogene, deoarece aportul alimentar este absent sau are un conținut proteic foarte redus. La pacienții cu catabolism protidic foarte intens (leziuni tisulare extinse, traumatisme cu fracturi multiple, infecții grave febrile, hemolize severe, deshidratări accentuate etc.) creșterea zilnică a nivelului ureei plasmatice poate ajunge la 150 mg/100 ml. corespunzînd unor distrugeri proteice de 200 g (aproximativ 1 000 g mușchi). Creșterile nivelului ureei sanguine sînt mai accentuate în primele zile de evoluție a IRA (obișnuit între 50-70 mg/100 ml), după care rata creșterii se atenuează, fiind doar de 10-30 mg/100 ml, dar uneori pot surveni episoade de creștere rapidă, determinate de complicații septice, alimentație carențată, tulburări digestive etc. (55). Rata creșterii ureei plasmatice depinde și de starea de nutriție a pacientului, inaniția intensificînd catabolismul proteinelor proprii și deci sinteza ureei, iar administrarea în perfuzii de emulsii lipidice, dextroză hipertonă + insulină sau o dietă bogată în glucide diminuînd rata creșterii ureei.

Din cele menționate rezultă că în IRA nivelul ureei plasmatice nu este un indice fidel al gradului de insuficiență renală, deoarece concentrația plasmatică a ureei depinde nu numai de posibilitățile de excreție renale ci și de intensitatea proceselor de sinteză ureică. Acest fapt explică variațiile considerabile ale curbei uremiei de la un pacient la altul și chiar de la o perioadă la alta în cursul fazei oligoanurice (23).

O valoare mai mare ar trebui atribuită raportului dintre concentrația urinară și cea plasmatică a ureei, eliminări ureice urinare sub 10 g/24 ore, în condițiile unor valori crescute ale ureei plasmatice, indicînd o patogenie renală a uremiei, în timp ce eliminările urinare de uree de 30—40 g/24 ore fiind dovada depășirii funcționale a unui rinichi cu funcționalitate încă bună, chiar dacă nivelul ureei plasmatice este mult crescut.

Azotul total neproteic, utilizat ca indice al IRA în special în țările anglo-saxone, este constituit jumătate din

uree şi jumătate din alţi compuşi ai metabolismului proteic şi nucleoproteic, printre care: creatinina (10 mg/l), acidul uric (40 mg/l), aminoacizi (500 mg/l), polipeptide (175 mg/l), amoniac (3 mg/l), indoxil (0,8 mg/l). Unii din aceşti constituenţi cresc de asemenea în IRA, fiind consideraţi chiar că ar deţine rol în patogenia unor manifestări clinice ale sindromului azotemic.

O atenţie deosebită s-a acordat creatininei, indice al catabolismului protidic endogen, preferat de unii autori ureei deoarece nu este influenţat de aportul proteic exogen. La pacienţii cu IRA fără complicaţii concentraţia plasmatică a creatininei creşte cu 0,5—1 mg/100 ml/24 ore, iar la cei cu IRA consecutivă unor traume sau unor miolize grave creşterile sînt de peste 2 mg/100 ml/24 ore (18). Valoarea raportului creatininei U/P (normal 75/200) este foarte scăzută în IRA, putînd ajunge la 2—4 şi chiar mai puţin. Constatarea că în IRA valoarea creatininemiei este influenţată şi de catabolismul proteinelor şi nu evaluează deci adecvat funcţionalitatea renală a diminuat importanţa determinării evoluţiei creatininemiei.

Acidul uric creşte de asemenea în IRA, proporţional mai puţin decît ureea, atingînd frecvent valori de peste 100 mg/l după cîteva zile de anurie. În afara unor creşteri mult superioare acestor valori, cum se produc de exemplu după tratamentul chimioterapic al unor hemopatii maligne, hiperuricemia nu pare a exercita efecte patologice în IRA. S-au evidenţiat de asemenea creşteri ale indoxilului, în timp ce concentraţia plasmatică a aminoacizilor şi polipeptidelor nu se modifică în IRA.

Variaţiile neconcordante ale diverşilor constituenţi ai N total neproteic plasmatic explică creşterea mai lentă a acestui parametru în IRA, comparativ cu creşterile uremiei. De aceea, cu excepţia sindromului hepato-renal, în care concentraţia ureei poate să nu se modifice în timp ce în sînge se acumulează alţi constituenţi azotaţi (în special corpi aminaţi), cei mai mulţi autori preferă determinarea curbei ureei plasmatice pentru urmărirea evoluţiei IRA.

Constatarea că atît N total neproteic cît şi ureea plasmatică cresc mai rapid în primele 2 ore după hemoliză şi mai lent în zilele următoare dovedeşte indirect că produşii azotaţi se acumulează iniţial în cantităţi crescute în sectorul celular, iar creşterea concentraţiei plasmatice a acestor constituenţi este doar un indice relativ al tulburărilor celulare. Dovada directă a fost adusă de cercetări efectuate pe cîine în IRA de 3 zile prin constricţia ambelor uretere, la care s-a constatat că N rezidual (diferenţa dintre N neproteic total şi N ureic) a crescut cu 26,8 mg/100 ml în ser, cu 88,8% în hematii, cu 182,3% în muşchiul vezical, cu 237,2% în muşchiul adductor, cu 230,6% în miocard şi cu 275,4% în ficat. Concomitent au fost evidenţiate şi creşteri corespunzătoare ale concentraţiei tisulare a ureei şi a altor constituenţi ai N total rezidual (creatinină, acid uric etc.), demonstrînd că în condiţiile generării lor în cantităţi excesive produşii catabolismului protidic se acumulează în mari cantităţi în ţesuturi. Aceste constatări experimentale, verificate şi la pacienţii cu IRA de diverse etiologii, duc la concluzia necesităţii unor dialize prelungite, care, după eliminarea cataboliţilor protidici din plasmă, să permită eliminarea unor cantităţi cît mai mari din compuşii acumulaţi în celule.

Alterările hidro-electrolitice, constante şi profunde în IRA, sînt considerate actualmente a deţine un rol important în patogenia „sindromului azotemic". Tulburările hidrice fiind secundare celor electrolitice vor fi descrise după acestea, care afectează atît

cationii (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) cît și anionii (Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-}). (Fig. 61).

Na^+ plasmatic este obișnuit ușor scăzut în IRA, avînd valori medii de 135 mEq/l (normal 142 mEq/l), ca urmare a pierderilor extrarenale vărsături, diaree, transpirații), a influxului intracelular, dar și a hemodiluției datorată excesului de apă exogenă și endogenă (51). Hiponatremia favorizează transferul apei în sectorul celular, determinînd hipovolemie și hipotensiune sau agravîndu-le, dacă existau anterior, deteriorează și mai mult irigația renală și stimulează secreția de aldosteron, care, prin creșterea reabsorbției tubulare de Na^+, diminuă suplimentar diureza. În rare cazuri, în care se produc pierderi excesive de apă sau un aport crescut de Ca^{2+}, IRA evoluează cu hipernatremie.

K^+ plasmatic (normal 4,5 mEq/l) crește proporțional cu durata oligoanuriei, ca rezultat al intensificării catabolismului tisular care stimulează efluxul ionului în mediul extracelular (proces favorizat de acidoză, hiperhidratare și alterarea metabolismului energetic celular), al neutilizării K^+ în sintezele proteice și glicogenice, al creșterii aportului exogen (perfuzii, transfuzii de sînge conservat, alimentație, medicație etc.) și bineînțeles al suprimării diurezei. Nu există un paralelism între creșterile concentrației plasmatice a K^+ și ale ureei, fosfaților și sulfaților, deoarece K^+ suferă și transferuri celulare și este eliminat din organism și pe alte căi, în special pe cale digestivă (vărsături, diaree). De altfel, în cazurile de IRA cu pierderi digestive importante, tendință la alcaloză, regim sărac în glucide există hipokaliemie.

În IRA necomplicată potasemia crește cu mai puțin de 0,5 mEq/l/24 ore (29), dar la pacienți cu traume întinse, hematoame mari, hemolize intravasculare intense, infecții grave etc. nivelul potasemiei poate crește cu 1—2 mEq/l în cîteva ore (18). Hiperkaliemia este asimptomatică clinic pînă ce se ajunge la anumite niveluri critice, cînd produce fibrilație atrială și stop cardiac; mai rareori creșterile potasemiei sînt urmate de paralizie musculară flască și ileus dinamic. În schimb, modificările ECG sînt precoce, apar obișnuit la kaliemii care depășesc 7 mEq/l și constau

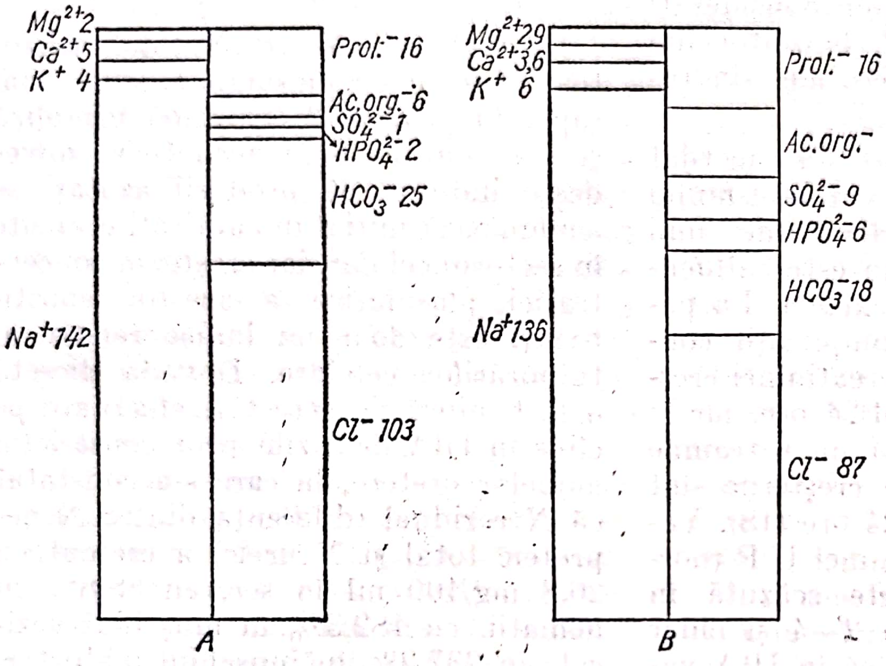


Fig. 61 — Electroliții plasmei în nefrita tubulară acută anurică (după Kleinknecht 1977).
a — Ionograma normală (mEq/l); *b* — Ionograma mediilor obținute pe 60 de cazuri de nefrită tubulară acută (mEq/l).

în ascuțirea undelor T cu creșterea amplitudinii lor (unde în acoperiș de cort), dispariția undelor P, alungirea complexului QRS și apoi a intervalului P—R, aritmii, blocuri complete și, în sfîrșit, fibrilație ventriculară. Cu toate că modificările ECG nu sînt strict corelate cu nivelul potasemiei, în general se acordă o mare importanță ECG în urmărirea evoluției IRA și pentru indicarea efectuării dializei (50).

Ca^{2+} plasmatic scade rapid în IRA, în decurs de 2 zile de la instalarea oligoanuriei, ajungînd la valori medii de 4 mEq/l (32) (normal 5 mEq/l). Cu toate acestea nu se constată semne de tetanie, din cauză că acidoza metabolică menține la un nivel ridicat ionizarea calciului și ca urmare nu se modifică excitabilitatea neuro-musculară; diminuarea acidozei, prin administrarea masivă de alcaline sau consecutiv hemodializei, determină însă scăderi ale concentrației plasmatice a Ca^{2+} și chiar crize de tetanie. Hipocalcemia din IRA este periculoasă, deoarece potențează acțiunile cardiodeprimante ale hiperkaliemiei, dovadă fiind faptul că administrarea de calciu poate face uneori să dispară modificările ECG produse de hiperkaliemie.

Mecanismele de producere a hipocalcemiei în IRA sînt încă insuficient cunoscute, dar probabil că un rol important are legarea Ca^{2+} de fosfați, fosfatemia crescînd în IRA pînă la dublu, ca urmare a sistării eliminărilor urinare de fosfați și a eliberării lor crescute consecutiv intensificării catabolismului protidic. Concentrația plasmatică a PTH crește rapid în IRA, dar perfuzia de PTH la acești pacienți nu mărește nivelul calcemiei, demonstrînd că principalul mecanism al hipocalcemiei în IRA este neresponsivitatea scheletului la acțiunea demineralizantă a PTH (32). La cîinii în uremie acută s-a constatat creșterea conținutului în calciu al creierului, probabil consecință a excesului de PTH, modificare ce deține un rol în patogenia tulburărilor neuro-psihice din ITA (3).

Mg^{2+} plasmatic este constant crescut la pacienții cu IRA, în medie la 3 mEq/l (normal 1,5 mEq/l), creșterile fiind însă prea mici pentru a determina manifestări clinice (32), care pot fi provocate însă prin administrare intempestivă de săruri de magneziu (antiacide, laxative etc.).

Cl^- plasmatic este aproape constant diminuat, în medie avînd valori de 90 mEq/l (normal 103 mEq/l), nivelurile cele mai scăzute fiind prezente la pacienții care pierd suc gastric (vărsături, aspirații gastro-duodenale) și la cei cu hipotonii plasmatice severe, la care este scăzută paralel și natremia.

So_4^{2-} cresc intens în IRA, paralel cu concentrația ureei, pînă la valori medii de 10 mEq/l (normal 1,5 mEq/l), creșterile fiind corelate cu intensitatea catabolismului protidic.

Fosfații cresc mai puțin intens ajungînd în medie la o valoare de 4 mEq/l (normal 1 mEq/l). O evoluție asemănătoare are și concentrația plasmatică a acizilor organici, a căror creștere explică deficitul anionic (totalitatea anionilor plasmatici din care se scade concentrația acizilor organici), inferior în IRA cu 8—10 mEq/l față de totalitatea cationilor.

Tulburările hidrice în IRA afectează atît conținutul total de apă al organismului cît și repartiția intersectorală. Apa totală crește ca urmare a descărcărilor în sectorul extracelular de apă „endogenă“ (apa de constituție a țesuturilor și apa produsă prin oxidarea protidelor și a lipidelor), rezultată din metabolismul celular. Sursele endogene eliberează peste 400 ml apă zilnic, din care 300 ml rezultă din catabolismul protidic și lipidic și peste 100 ml este eliberată din țesuturi. Frecvent o anumită cantitate de apă este rezultatul supraîncărcării cu apă pentru „forțarea“ diurezei. Deoarece

în aceste condiții sectorul extracelular se îmbogățește printr-un exces de apă fără electroliți, presiunea osmotică a lichidelor extracelulare va fi mult scăzută față de cea a lichidelor celulare, care crește ca urmare a influxului intracelular de Na^+, a acidozei și a intensificării catabolismului. Gradientul astfel creiat face ca o anumită cantitate de apă să fie transferată din mediul extracelular în celule, rezultînd un sindrom complex de deshidratare hipotonă extracelulară cu hiperhidratare celulară. Cînd cantitatea de apă administrată exogen, sau provenită din catabolismul tisular mult intensificat, este excesivă, se poate ajunge chiar la o hiperhidratare globală — intoxicația cu apă. Hiperhidratarea celulară determină manifestări digestive (anorexie, absența setei și chiar repulsia pentru lichide, vărsături etc.), manifestări neuro-psihice (astenie, cefalee, amețeli, crampe musculare, uneori convulsii, stări confuzionale, tulburări psihice și chiar stări comatoase) și agravează oligoanuria prin tumefierea celulelor tubulare, iar deshidratarea extracelulară provoacă sau agravează hipovolemia, frecvent factorul determinant al IRA.

Alterările echilibrului acido-bazic sînt caracterizate prin acidoză metabolică consecutivă acumulării de acizi nevolatili, compensată obișnuit prin hiperventilație, care prin eliminarea în exces de CO_2 menține fără modificări valoarea raportului bicarbonaților și pH plasmatic. De aceea orice cauză care va împiedica hiperventilația (obstrucția căilor respiratorii etc.) va provoca acumulări de CO_2 și scăderi rapide ale pH plasmatic la 7,30—7,25 și chiar sub aceste valori — acidoză mixtă.

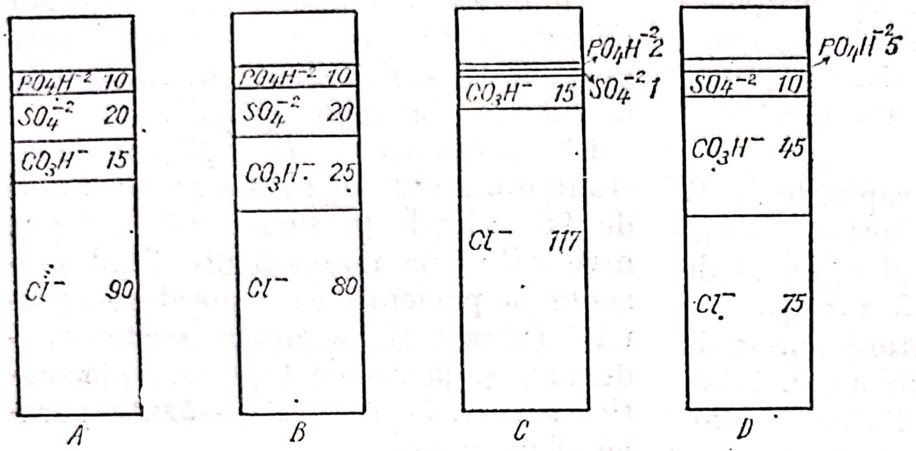


Fig. 62 — Exemple de tulburări acido-bazice posibile în IRA (după Kleinknecht, 1977).
a) — Acidoză metabolică prin acumulare de acizi nevolatili (SO_4^{2-}, PO_4H^{2-}) (pH arterial 7,30); *b*) — acidoză metabolică mai puțin intensă cu bicarbobați normali, cu acidoză gazoasă supraadăugată — anurie asociată cu încărcarea căilor respiratorii (pH arterial 7,20); *c*) — acidoză hipercloremică — nefrită interstițială de origine urologică (pH arterial 7,30); *d*) — alcaloză metabolică — insuficiență renală acută asociată cu vărsături abundente (pH arterial 7,45).

Acidoza metabolică a pacienților cu IRA este consecința atît a sistării eliminărilor urinare de H^+ și a deficitului amoniogenezei tubulare, cît și a producerii în exces de acizi nevolatili (sulfuric, fosforic, acizi organici etc.), rezultați mai ales ai intensificării catabolismului protidic și, într-o măsură mai redusă, ai metabolizării incomplete a glucidelor și lipidelor (42). În IRA care însoțesc stări de șoc la producerea acidozei metabolice contribuie și acidul lactic, generat în exces ca urmare a hipoxiei tisulare, iar în IRA însoțite de diarei uremice se adaugă și pierderile de alcali prin tubul digestiv. În schimb, în IRA însoțite de vărsături abundente se poate ajunge la alcaloze metabolice, ca urmare a pierderilor importante de H^+. În fig. 62 (reprodusă după Kleinknecht D.) sînt schematizate cîteva tipuri de tulburări ale echilibrului acido-bazic întîlnite în IRA.

Producerea în exces de acizi nevolatili, care poate ajunge pînă la 50—100 mEq/24 ore (43), mărește pro-

gresiv valoarea „anionilor nemăsurabili“ [$Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$] şi diminuă concentraţia bicarbonaţilor plasmatici obişnuit cu 1—2 mEq/24 ore, iar la cei cu hipercatabolism protidic foarte intens (IRA postoperatorie sau posttraumatică), ca urmare a invaziei de fosfaţi şi sulfaţi, scăderile sînt mult mai profunde. Consecinţele acidozei metabolice din IRA sînt multiple şi afectează în primul rînd hemodinamica, acidoza exercitînd efecte deprimante atît asupra cordului cît şi asupra reactivităţii vasculare la stimulii presori fiziologici.

Tulburările activităţii diverselor sisteme — sindromul azotemic — sînt cu atît mai grave cu cît au trecut mai multe zile de la instalarea oligoanuriei şi au mecanisme patogenice complexe şi încă insuficient elucidate.

Tulburările neuro-psihice, extrem de variate, sînt consecinţa atît a intoxicaţiei uremice cît şi a alterărilor hidroelectrolitice menţionate. Minime la pacienţii corect dializaţi, la care există doar o oarecare astenie, şi dispărînd rapid consecutiv hemodializei, tulburările neuro-psihice constau în: hiperreflexie în stadiile iniţiale şi slăbirea reflexelor, chiar areflexie, în stadiile terminale, contracţii musculare fasciculare, crize convulsive — consecinţe ale edemului cerebral ca urmare a intoxicaţiei cu apă, rareori simptom al unui abces cerebral sau al unei tromboflebite cerebrale şi uneori ca rezultat al tulburărilor hidro-electrolitice (hiponatremie, hipocalcemie) sau al tulburărilor vasculare —, cefalee, somnolenţă sau agitaţie, anxietate, chiar paranoia, delir, halucinaţii, stări de obnubilare pînă la comă. Areflexia şi starea de inconştienţă sînt semne de prognostic grav, mai ales cu concentraţii plasmatice ale ureei între 150—180 mg/100 ml, deoarece indică prezenţa unor grave leziuni cerebrale (edem, hemoragie, inflamaţie). EEG prezintă atipii difuze (ritm de bază încetinit şi turtit, cu unde delta şi theta inconstante), chiar şi în absenţa semnelor clinice.

Tulburările digestive sînt constante şi constau în: anorexie, greţuri, vărsături — mai precoce şi mai intense în special în condiţii de hiperhidratare —, limbă uscată, prăjită, cu crevase pe măsură ce se agravează uremia, mucoase buco-faringiene uscate, voce stinsă, deglutiţie dificilă şi apoi dureroasă din cauza ulceraţiilor pe mucoase, uneori stomatite, excepţional parotidite, constipaţie urmată apoi de diaree uremică, agravată de alimentaţia hipertonă sau administrată prea rapid, precum şi de lichidele zaharate, uneori diaree sanguinolentă consecutivă ulceraţiilor acute gastroduodenale sau purpurei difuze determinată de diateza hemoragică uremică, complicaţie ce poate provoca chiar moartea pacientului. Deşi patogenia hemoragiilor digestive în IRA este încă insuficient clarificată, s-a constatat că frecvenţa lor scade semnificativ dacă este controlată uremia (23). Meteorismul abdominal, durerile şi ileusul dinamic, ale căror mecanisme complexe sînt încă neprecizate, simulează uneori un abdomen acut (ocluzie, perforaţie, peritonită) şi de aceea nu rareori pacientul este supus unei intervenţii exploratoare.

Tulburările cardio-vasculare sînt determinate iniţial de afecţiunea cauzală şi mai tîrziu de dereglările electrolitice şi/sau supraîncărcarea cu lichide saline. Pulsul, la început normal, se accelerează progresiv, tensiunea arterială este de obicei normală, excepţie făcînd IRA determinate de anumite intoxicaţii (CCl_4) şi de nefropatii glomerulare acute, necroze corticale, infarcte renale, în care există creşteri tensionale moderate, precum şi de nefropatiile vasculare acute, însoţite frecvent de hipertensiune severă. Dar şi în cazurile obişnuite de IRA, dacă se prelungeşte faza oligoanurică la 1/3 din pacienţi se instalează hiperten-

siune arterială însoţită de retinopatie, ca urmare a supraîncărcării cu lichide şi a descărcărilor crescute de renină (20). Tulburările metabolice miocardice şi hipovolemice pot provoca insuficienţă cardiacă, mai ales în cazurile în care cordul era suprasolicitat anterior (hipertensiune arterială, anemii, cardiopatii etc.). ECG, normală la început, cu excepţia bolilor multisistemice care afectează simultan cordul şi rinichii (vasculite), începe să se modifice pe măsura agravării alterărilor hidro-electrolitice. Astfel se produc disritmii de toate tipurile, fibrilaţie atrială, diverse grade de bloc atrio-ventricular etc. consecutiv alterărilor electrolitice (hiperkaliemie, hipermagneziemie, hipocalcemie), a tulburărilor echilibrului acido-bazic (acidoză) şi, adeseori, ca urmare a tratamentului digitalic. În unele cazuri însă, alterările traseului ECG, deşi sugerează o origine „metabolică", nu se corelează cu nici o modificare umorală şi dispar după hemodializă (23). Edemele, absente în IRA necomplicate, se pot instala consecutiv administrării unor mari cantităţi de seruri clorurosodice, uneori examenul radiologic evidenţiind prezenţa de lichid în cavitatea pleurală şi plămîni (plămînul uremic), precum şi în pericard, unde în cazuri grave realizează chiar o tamponadă cardiacă ce pune în pericol viaţa pacientului. Frecvenţa pericarditei uremice, care ajungea în oligoanuriile prelungite pînă la 18%, mai recent a devenit extrem de rară (sub 1%), ca urmare a hemodializelor repetate (20).

Tulburările respiratorii sînt rare în fazele iniţiale ale oligoanuriei şi se datorează formării şi detaşării crustelor faringiene şi bronşice, care atunci cînd sînt voluminoase pot provoca respiraţie striduloasă şi dispnee şi chiar să impună traheostomia. Examenele radiologice evidenţiază zone focale congestive întinse în porţiunile mediale pulmonare, dar percuţia şi ascultaţia nu relevă modificări şi numai dispneea uşoară indică dezvoltarea unor leziuni pulmonare. Apoi respiraţiile devin mai rapide şi mai profunde — respiraţii Küssmaul — dovadă a acidozei metabolice. Frecvent survin infecţii (bronşite şi pneumonii), uneori provocate de levuri, ca rezultat al tratamentului îndelungat cu antibiotice (23). Consecutiv alterării progresive a activităţii cardiace dispneea se accentuează, putîndu-se ajunge chiar la edem pulmonar — plămînul uremic; deobicei însă edemul pulmonar acut este consecinţa supraîncărcării hidrice.

Tulburările sanguine afectează toate liniile medulare şi se manifestă prin anemii, leucocitoze, trombopatii.

Anemiile de tip hipocrom apar mai devreme sau mai tîrziu în cursul IRA şi, cu toate că numărul eritrocitelor scade adeseori sub 2 mil./mmc, sînt în general bine suportate. În IRA instalată după hemolize grave (avort septic, transfuzii incompatibile etc.) anemia se instalează acut şi se evidenţiază prin diminuări corespunzătoare ale concentraţiei Hb şi ale hematocritului, iar în IRA de alte cauze anemiile se instalează lent şi persistă săptămîni sau luni după reluarea diurezei. Mecanismele anemiilor uremice sînt complexe, intervenind atît diminuarea profundă a eritropoiezei, prezentă încă din primele zile de anurie şi demonstrată de eritroblastopenia medulară şi diminuarea sub 20% a utilizării fierului izotopic (^{59}Fe), probabil ca urmare a scăderii sintezei renale de eritropoietină, cît şi accentuarea hemolizei, dovedită de scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor. Adeseori acestor mecanisme principale li se adaugă pierderi eritrocitare consecutive hemoragiilor, precum şi hemodiluţia, care accentuează scăderea reală a numărului eritrocitelor.

Leucocitoza cu granulocitoză se instalează încă din prima zi de evoluţie a IRA, fiind prezentă atît în cazurile

cu etiologie septică — în care poate ajunge la 20—25 000 elemente/mmc —, cît și în cazurile nonseptice (transfuzii incompatibile etc.). Leucocitoza crește pe măsura agravării uremiei, atinge nivelul maxim în prima săptămînă de evoluție și scade lent după reluarea diurezei. Raportul medular dintre elementele serie albe și roșii este net crescut, ca rezultat al modificărilor divergente dintre granulocitopoieză, care este intens activată și eritropoieză, care este profund inhibată.

Trombocitele circulante nu scad numeric, excepție făcînd cazurile în care se produce un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (IRA prin accidente obstetricale etc.), dar apar alterări calitative trombocitare atribuite excesului de uree, care au ca rezultat instalarea unor grave defecte de hemostază, Diateza hemoragică uremică, care se manifestă prin hemoragii peteșiale cutanate și mucoase ce apar mai ales după cea de a doua săptămînă de oligoanurie la pacienții incorect tratați, se datorează unor defecte ale troficității capilare, trombopatiei și diminuării sintezei unor factori plasmatici ai coagulării.

Infecțiile survin frecvent la pacienții cu IRA, la care reprezintă cauza cea mai frecventă a morții. Incidența cea mai mare o au infecțiile tractului respirator (traheite, bronșite, bronhopneumonii), observate la aproximativ jumătate din pacienții cu IRA și datorate creșterii secrețiilor bronșice sau aspirației conținutului vomelor (35). Pe locul al doilea se situează infecțiile tractului urinar produse ca urmare a cateterelor *à demeure* sau a cateterismelor vezicale repetate și favorizate de creșterea sensibilității la infecții a rinichilor pacienților cu IRA. În IRA prin plăgi de război s-au observat infecții la 3/4 din pacienți, în timp ce la civilii răniți infecțiile au fost prezente numai la 1/2 din pacienți. Septicemiile au avut o frecvență de 10—25% și au fost provocate de plăgi ale tractului urinar, șunturi arteriovenoase necesare hemodializei, dializa peritoneală etc., iar germenii cei mai frecvent izolați au fost cei gram negativi (proteus, klebsiella, pseudomonas, E. coli și coliformi). (35). Nu s-au precizat încă mecanismele care stau la baza scăderii rezistenței la infecții a pacienților cu IRA, dar, deoarece activitatea fagocitară și producerea de anticorpi s-au dovedit normale, se admite că un rol fundamental îl deține diminuarea mecanismelor imune celulare sub acțiunea unor „toxine" uremice.

Faza poliurică

Faza poliurică survine obișnuit după 9—15 zile de la debutul IRA, uneori mai devreme în formele cu evoluție favorabilă, și este caracterizată prin creșterea progresivă a volumului urinar, uneori mai rapidă, alteori mai lentă, în general diureza dublîndu-se zilnic, astfel că în decurs de 5—6 zile ajunge la 2—3 l/24 ore și mult mai rar la 4—5 l/24 ore. Deoarece rinichii nu își recapătă capacitatea de concentrare a urinii decît după un număr de săptămîni, în faza poliurică urina are greutate specifică apropiată de aceea a ultrafiltratului plasmatic, conține cantități reduse de uree și alți constituenți ai N neproteic, în schimb, eliminările de Na^+ sînt reduse, cele de K^+ au crescut, la fel ca și cele de H^+ și nu se mai pierde HCO_3^-.

Înainte de intrarea în practica curentă a dializei, după perioada de oligoanurie se instala uneori o diureză excesivă cu pierderi importante de electroliți (Na^+, K^+ etc.), urmate de grave perturbări hidro-electrolitice și uneori de moartea pacientului. Asemenea perioade poliurice periculoase, datorate hiperhidratării excesive și diurezei osmotice consecutive

eliminărilor crescute de uree, sînt actualmente doar rareori observate (23). Dacă pacientul nu a fost dializat corect în timpul fazei oligoanurice, în primele 4—7 zile după reluarea diurezei starea sa generală nu se ameliorează, persistă anumite manifestări clinice ale sindromului uremic (vărsături, tulburări neurologice, hipertensiune arterială etc.), precum şi unele alterări umorale (hiperazotemia, hiperpotasemia, acidoza metabolică etc.)(27). De abia după cîteva zile de poliurie starea generală a pacientului se ameliorează evident, dispar progresiv obnubilarea şi somnolenţa, limba şi mucoasele buco-faringiene încep să se umecteze, dar persistă greaţa şi uneori vărsăturile, mai ales dacă pacientul este silit să se alimenteze, diareea poate continua cîteva zile, tensiunea arterială se normalizează la fel şi modificările ECG, catarul respirator dispare.

Perioada poliurică necesită o atenţie deosebită, în special în ceea ce priveşte aportul hidro-electrolitic, deoarece persistă încă o anumită reducere a RFG şi de aceea se pot instala încă tulburări ale bilanţului hidric (hiper- sau hiponatremie etc.). După restabilirea echilibrului hidro-electrolitic şi normalizarea concentraţiei plasmatice a ureei, diureza nu mai depinde decît de aportul hidric şi de aceea persistenţa poliuriei este în general consecinţa unui aport hidro-salin excesiv şi nu a unei insuficienţe a reabsorbţiei tubulare (23) La pacienţii cu necroză tubulară acută în această fază s-au evidenţiat hipercalcemii, datorate reabsorbţiei depozitelor tisulare fosfocalcice pe măsura normalizării fosfatemiei, aceste depozite fiind constituite în faza oligoanurică consecutiv eliberării de fosfaţi în lichidele extracelulare ca urmare a rabdomiolizei muşchilor lezaţi (18).

Prognosticul pacientului în faza poliurică nu depinde însă numai de reluarea funcţiei renale, ci şi de alţi factori extrem de periculoşi *quod vitam*, printre care: evoluţia afecţiunii primare (nefrită, infecţie etc.), supraadăugarea unei infecţii (pneumonie, infecţie urinară etc.), apariţia unei hemoragii digestive sau a insuficienţei circulatorii etc. De aceea, cu toate că s-au realizat importante progrese prin introducerea sistematică a dializei, în timpul fazei poliurice mor încă aproximativ 1/4 din pacienţii cu IRA (49).

Faza de recuperare

Faza de recuperare este lungă, avînd o durată de 3—12 luni şi este urmată la cei mai mulţi pacienţi de vindecare fără sechele. Cu toate acestea nu rareori persistă încă îndelung sau chiar permanent un deficit funcţional, deobicei minor, perfect compatibil cu o viaţă normală. Astfel la peste 2/3 din pacienţii cu IRA după un an de la episodul acut s-a constatat că RFG era încă cu 20—40% sub nivelul normal (28), unii autori susţinînd că la pacienţii la care oligoanuria nu a durat mai mult de 10 zile recuperarea RFG este totală, iar la cei anurici peste 16 zile recuperarea este incompletă. S-au mai evidenţiat alterări ale funcţiilor tubulare, la mulţi pacienţi fiind diminuată permanent capacitatea de concentrare maximă, la mai puţini funcţia de acidificare maximă (28). În schimb, examenele histologice renale au fost normale la cei mai mulţi pacienţi, doar la unii fiind evidenţiate modificări minime şi nespecifice, care nu au putut fi corelate cu tulburările funcţionale persistente. Sechelele renale, prezente la mai puţin de 10% din pacienţii care au evoluat favorabil, sînt în general neevolutive. Doar la un număr foarte redus s-a constatat o alterare progresivă a funcţiilor renale după IRA, însoţită de hipertensiune arterială, situaţii în care examenele biopsice renale

au evidențiat adesea o fibroză interstițială locală sau difuză (23).

Prognosticul pacienților cu IRA este încă destul de sumbru și depinde în primul rînd de afecțiunea cauzală, mortalitatea fiind de aproximativ 60% în IRA postoperatorii și posttraumatice, 30% după IRA de cauze medicale (nefrotoxine) și 10—15% după IRA de cauze obstetricale (27). Riscurile cele mai mari sînt în primele ore de evoluție, datorită unor complicații care nu sînt legate direct de starea uremică (stare de șoc) și în zilele sau săptămînile următoare, prin apariția de complicații hemoragice sau infecțioase, favorizate de starea uremică și răspunzătoare de moartea a peste jumătate din pacienți (23).

Prognosticul mai depinde și de vîrsta pacienților, mulți bătrîni și oameni cu afecțiuni foarte grave fiind ținuți în viață grație tehnologiei medicale actuale (respiratoare, *pacemaker* cardiac etc.) și în cazul lor apariția unei IRA avînd un prognostic extrem de grav (27).

Patogenia IRA

Numeroase cercetări recente clinice și experimentale au contribuit la o mai bună înțelegere a tulburărilor hidro-electrolitice și metabolice ale IRA și, ca urmare a preconizării unui tratament mai corect, au ameliorat substanțial prognosticul sindromului. Cu toate progresele incontestabile, realizate mai ales prin introducerea hemodializelor sistematice pînă la recuperarea funcțiilor renale, nu s-au găsit încă explicații satisfăcătoare pentru incapacitatea unui rinichi aparent normal de a elabora urină și nici nu au fost precizate mecanismele de producere a leziunilor morfopatologice renale. Această afirmație se referă în primul rînd la IRA de cauze prerenale și renale, consecințe ale ischemiei și/sau a unor nefrotoxine, în care simptomatologia este similară, dar leziunile renale sînt de gravitate diferită (38).

Studiile morfopatologice ale rinichilor de la pacienții morți în IRA și mai recent ale biopunctatelor renale au subliniat că în IRA leziunile glomerulare și vasculare sînt minime comparativ cu cele tubulare.

Leziunile tubulare, distribuite neregulat, focal, predominant la nivelul tubilor distali (nefroza nefronului inferior), mai ales la joncțiunea corticomedulară, sînt de intensitate diferită, ajungînd pînă la necroză celulară și ruptura membranei bazale (tubulorrhexis), cu stabilirea frecventă de comunicări între capilarele peritubulare și lumenul tubular, ceea ce explică eventuala hematurie și prezența de cilindri hematici. Tubii proximali dilatați prezintă unele celule turtite, altele atrofiate, cu citoplasmă eozinofilă omogenă, rareori celule necrozate. Electronomicroscopia evidențiază dispariția precoce a „marginii în perie", disoluția mitocondriilor, prezența a numeroase vacuole și corpi de incluzie în citoplasmă, iar în celulele mai lezate dezintegrarea nucleului. În lumenul tubilor, în special al celor distali și colectori, se găsesc numeroși cilindri hialini și pigmentari, bogați în mucoproteina Tamm-Horsfall, conținînd celule necrozate descuamate, resturi celulare și frecvent hemoglobină. În IRA consecutive unor hemolize masive, sau a unor rabdomiolize intense, în lumenul tubular se găsesc cilindri hemoglobinici și, respectiv, mioglobinici.

În IRA produse prin nefrotoxine leziunile, mult mai grave și mai uniforme, sînt localizate în special în tubii proximali, cînd substanța nefrotoxică a fost o sare a unui metal greu și în tubii distali, cînd a fost o toxină bacteriană. Leziunile sînt variabile de la tumefierea moderată a celulelor tubulare, reducerea microvililor și *swel-*

ling mitocondrial, pînă la necroză celulară cu picnoză nuclează, disoluţie mitocondrială şi coagulare citoplasmatică, obişnuit însă cu menţinerea integrităţii membranei bazale tubulare. Celulele necrozate se descuamează şi sînt inglobate în numeroşii cilindri granuloşi, care dau impresia că obstruează lumenul tubular.

Uneori în rinichiul unui pacient cu IRA iniţial nefrotoxică ($HgCl_2$) se găseşte tubulorrhexis — leziunea caracteristică a rinichilor de şoc —, deoarece substanţa nefrotoxică, concomitent cu lezarea directă a epiteliului tubular, a provocat şi vărsături şi/sau diaree cu deshidratare, colaps vascular, hipotensiune şi stare de şoc (25).

Interstiţiul renal este edematos, explicînd creşterea volumului şi greutăţii renale, uneori cu 40—50% faţă de normal. Examenele microscopice arată distanţarea tubilor, consecinţă a edemului, precum şi prezenţa unui infiltrat cu limfocite, monocite şi plasmocite, mai ales la joncţiunea corticomedulară, unde sînt prezente şi cele mai grave leziuni tubulare.

Glomerulii prezintă obişnuit doar îngroşări ale membranei bazale şi edem al celulelor endoteliale şi de acoperire, iar în capsula Bowman, în primele zile de oligoanurie, se găseşte un precipitat colorabil cu eozină, constituit din celule epiteliale descuamate. Unii autori au remarcat prezenţa unor trombi fibrino-plachetari în glomeruli şi arteriolele preglomerulare, atribuiţi unor procese de coagulare intravasculară diseminată şi care dispar odată cu reluarea activităţii renale (9). În IRA provocată prin perfuzia unor mari cantităţi de norepinefrină în artera renală, examenele electronomicroscopice au evidenţiat alterări importante ale suprafeţei viscerale a capilarelor glomerulare, caracterizate prin dispariţia pedicelelor, sudarea celulelor endoteliale şi dispariţia *slit membranei*. Creşterea fluxului sanguin renal mult peste nivelul obişnuit, prin perfuzia unor mari cantităţi de soluţii clorurosodice, nu a fost urmată de reluarea diurezei, dovedind că leziunile glomerulare deţin un rol important în sistarea filtrării glomerulare. Dar asemenea leziuni glomerulare nu au fost observate decît în acest model experimental, lipsind din rinichii altor tipuri de IRA (10).

Predominanţa leziunilor la nivel tubular stă la baza concepţiei clasice, conform căreia necroza tubulară acută — consecinţă a ischemiei renale sau a unor variate nefrotoxice —, ar reprezenta substratul patogenic al IRA. Dar această concepţie este contrazisă de o serie de fapte. Astfel, s-a subliniat că, cel puţin la om, leziunile tubulare sînt diseminate şi, alături de tubi lezaţi parcelar sau total, există tubi cu aspect histologic, şi probabil cu funcţionalitate, normale. S-a constatat de asemenea că leziuni similare celor din rinichii în IRA se găsesc şi în rinichii pacienţilor morţi de afecţiuni ce nu au evoluat cu alterări funcţionale renale, iar în rinichii pacienţilor morţi în IRA uneori leziunile sînt minime sau chiar absente (14). Lipsa de concordanţă între amploarea redusă a leziunilor morfopatologice renale şi prăbuşirea activităţii renale pune la îndoială afirmaţia că IRA ar fi consecinţa leziunilor morfologice tubulare şi susţine importanţa patogenică a unor tulburări funcţionale persistente, deşi nu se poate exclude participarea unor discrete leziuni morfologice şi/sau funcţionale tubulare (turtirea celulelor epiteliale, alterarea organitelor celulare, leziunile biochimice şi enzimatice etc.).

Oligoanuria — principalul simpton al IRA care condiţionează retenţia azotată şi toate celelalte tulburări —, poate fi teoretic consecinţa a 3 mecanisme principale şi anume: scăderea pînă la sistare a filtrării glomerulare, reabsorbţia masivă sau chiar totală

a ultrafiltratului la nivel tubular și obstrucția mecanică a tubilor, care împiedică lichidul tubular să ajungă în căile excretoare. Aceste 3 mecanisme, care reprezintă baza principalelor teorii patogenice ale opririi fluxului urinar în IRA, sînt dovedite de o serie de cercetări clinice și experimentale și contrazise de rezultatul altor studii. De aceea, cei mai mulți autori admit că nici unul din aceste mecanisme nu poate explica singur patogenia oligoanuriei din IRA și mai probabilă apare intervenția lor concomitentă, cu pondere probabil variabilă în diverse tipuri etio-patogenice, deși nu se poate exclude nici participarea altor mecanisme încă necunoscute.

Diminuarea FRG

Diminuarea RFG, probabil mecanismul fundamental al principalelor manifestări ale IRA (oligoanurie și azotemie progresivă), poate fi consecința unui flux sanguin inadecvat cu diminuare masivă a presiunii efective de filtrare, sau a impermeabilității membranei filtrante în condițiile unui flux sanguin adecvat (25). Cele mai multe cercetări au investigat acest mecanism în special în IRA de cauze prerenale, consecință a diminuării volumului sanguin circulant efectiv, ca urmare a pierderilor extravasculare sau a sechestrării intravasculare sau intratisulare de sînge, plasmă sau lichide electrolitice, iar alteori a insuficienței cardiace cu debit scăzut sau crescut. În toate aceste condiții patologice hipovolemia, absolută sau doar relativă, atunci cînd atinge limita inferioară a mecanismelor de autoreglare a irigației renale, va determina scăderi ale fluxului sanguin renal, care se vor repercuta asupra ratei filtrării glomerulare. (fig. 63).

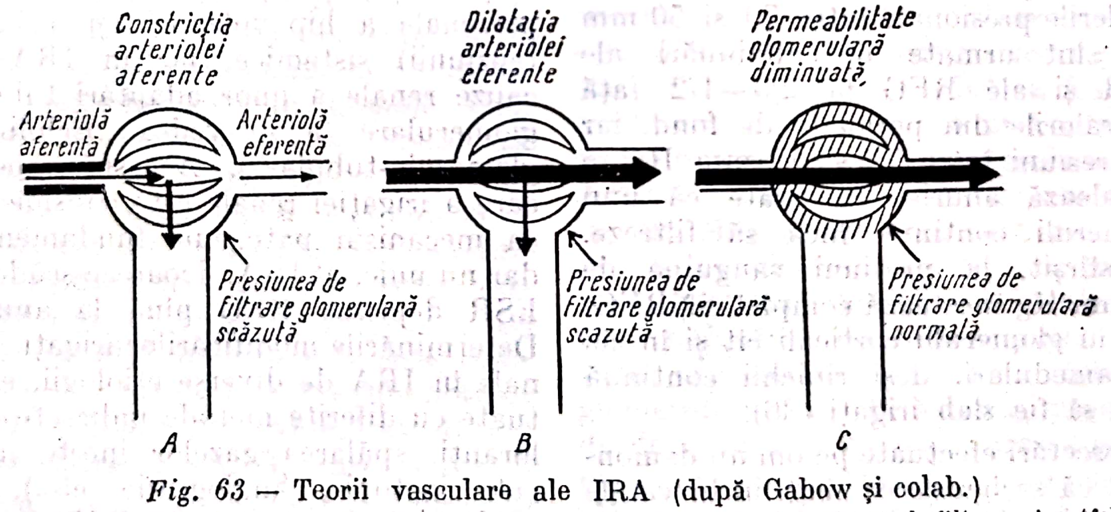


Fig. 63 — Teorii vasculare ale IRA (după Gabow și colab.)

a — Constricția arteriolei aferente scade fluxul sanguin glomerular și presiunea de filtrare și astfel diminuă filtrarea glomerulară; *b* — dilatația arteriolei eferente scade presiunea glomerulară de filtrare și astfel filtrarea glomerulară, dacă se menține fluxul sanguin prin glomerul; *c* — permeabilitatea glomerulară scăzută poate diminua filtrarea glomerulară dacă se mențin presiunea glomerulară de filtrare și fluxul sanguin.

Numeroase cercetări au investigat efectele hipoperfuziei renale, realizată experimental prin clamparea progresivă a arterei renale sau prin hemoragie, asupra fluxului urinar. Pe asemenea modele experimentale s-a demonstrat că, atît timp cît presiunea de perfuzie se menține la valori de peste 80 mm Hg, nu se modifică FSR, RFG și SNRFG, consecutiv intrării în activitate a mecanismelor de autoreglare a irigației renale și, în special, a dilatației arteriolei aferente (46) (54). Cu toate că FSR total nu se mo-

difică, prin metoda spălării gazelor inerte (^{85}Kr, ^{133}Xe) și a microsferelor, s-a dovedit că hipotensiunile în jurul a 80 mm Hg se însoțesc de o redistribuție intrarenală a fluxului sanguin, cu derivarea sîngelui mai ales spre glomerulii corticali interni și juxtamedulari și cu ischemie relativă focală corticală (8), probabil datorită sintezei de prostaglandine cu efect vasodilatator din grupul PGA și PGE (a se vedea „Reglarea activității renale").

Aceste modificări vasculare intrarenale explică faptul că rinichii celor care mor după aproximativ 10 zile de IRA prezintă cortexul palid și medulara închisă la culoare și cu striații accentuate (1).

Rezistența vasculară renală totală este minimă la presiuni arteriale de aproximativ 80 mm Hg și de aceea orice scădere presională sub acest nivel este urmată de scăderea proporțională a irigației renale și, consecutiv, de diminuarea ratei filtrării glomerulare. Experimental s-a dovedit că scăderile presionale între 70 și 50 mm Hg sînt urmate de diminuări ale FSR și ale RFG la 2/3—1/2 față de valorile din perioada de fond, iar la presiuni între 55 și 45 mm Hg se instalează anurie, cu toate că unii glomeruli continuă încă să filtreze. În sfîrșit, la presiuni sanguine de 40 mm Hg încetează complet SNRFG, atît în glomerulii corticali cît și în cei juxtamedulari, deși rinichii continuă încă să fie slab irigați (36).

Cercetări efectuate pe om au demonstrat că sechestrarea sîngelui în vasele extremităților, prin garouri aplicate la rădăcina membrelor (15) sau prin balonașe introduse în vena cavă inferioară (13), produce după cîteva minute diminuări ale FSR, RFG și ale diurezei, cu toate că presiunea arterială sistemică nu prezenta modificări, iar debitul cardiac era doar ușor scăzut. Aceste constatări dovedesc că scăderi minore ale debitului cardiac, insuficiente pentru a influența nivelul tensiunii arteriale sistemice, provoacă diminuări semnificative ale irigației renale, putînd declanșa chiar IRA (27).

Rezultatele menționate, obținute în experiment acut, demonstrează corelațiile dintre diminuarea FSR, scăderea presiunii de perfuzie renală și diureză, precizînd că sub o anumită presiune diureze începe să scadă, ca rezultat al diminuării presiunii efective de filtrare, iar cînd se ajunge la un anumit nivel critic fluxul urinar încetează. Aceste rezultate furnizează o bună explicație pentru patogenia IRA funcțională, instalată ca urmare a hipovolemiilor acute și care dispare prin normalizarea condițiilor hemodinamice sistemice și intrarenale.

Cercetările experimentale și clinice efectuate în IRA de diverse etiologii au precizat că, atît în IRA postischemice, cît și în cele produse de nefrotoxine, există o diminuare a FSR cu ischemie renală persistentă și autoîntreținută, consecință în IRA de cauze prerenale a hipovolemiei (și a hipotensiunii) sistemice, iar în IRA de cauze renale a unor adaptări tubuloglomerulare (a se vedea „Echilibrul glomerulo-tubular"). Această modificare a irigației renale este considerată ca mecanism patogenic fundamental, dar nu unic, al IRA, deoarece scăderea FSR deprimă RFG pînă la anurie. Determinările modificărilor irigației renale în IRA de diverse etiologii, efectuate cu diferite metode indirecte (coloranți, spălarea gazelor inerte marcate izotopic, angiografia etc.), au evidențiat diminuări ale FSR la 1/2 sau chiar la 1/4 din normal. Măsurarea directă a fluxului sanguin în arterele renale cu ajutorul fluometrelor magnetice a demonstrat însă că în IRA nu se produc scăderi atît de masive ale FSR, găsindu-se valori de 60—100% din normal, cu toate că diureza era absentă (45) (10). Aceste constatări, pe lîngă că pun în discuție importanța scăderii FSR în patogenia oligoanuriei

din IRA, ridică şi problema mecanismelor de producere a necrozei tubulare acute, atribuită obişnuit diminuării irigaţiei renale. Deoarece doar 5% din metabolismul renal normal este suficient pentru menţinerea viabilităţii celulelor tubulare şi a diverselor lor activităţi, cu excepţia reabsorbţiei Na^+ şi în IRA sarcina de Na^+ care trebuie reabsorbit în tubi scade proporţional cu diminuarea filtrării glomerulare, rezultă că FSR, deşi scăzut, se menţine la niveluri superioare celor necesare pentru prevenirea apariţiei necrozei celulelor tubulare. Ischemia renală în IRA este autoîntreţinută şi nu cedează după corectarea tulburărilor hemodinamice sistemice (48), fapt demonstrat atît la animale în IRA prin hemoglobinemie sau prin perfuzii de norepinefrină în artera renală, la care s-a normalizat FSR prin încărcarea cu soluţii saline, cît şi la pacienţii la care s-au administrat perfuzii scurte de vasodilatatoare. Aceste constatări dovedesc că în IRA, după o anumită perioadă de ischemie, se instalează importante modificări hemodinamice intrarenale. Unii autori au susţinut că se instalează constricţia arteriolei eferente, avînd ca rezultat diminuarea presiunii efective de filtrare şi a RFG, fără modificări semnificative ale rezistenţei vasculare renale totale şi, respectiv, ale FSR. Această ipoteză este însă combătută de rezultatele micropuncţiilor tubulare, care au evidenţiat discrepanţe între SNRFG, care poate fi normală sau doar uşor scăzută, şi RFG întregului rinichi, care este profund alterată. Contra acestei ipoteze pledează şi determinările directe ale presiunilor hidrostatice în arteriolele glomerulare aferente şi eferente, care nu au demonstrat diferenţe ale gradienţilor de-a lungul capilarelor glomerulare, ci doar o reducere a permeabilităţii glomerulare totale (6). Pe baza acestor rezultate unii autori au atribuit diminuarea RFG unor alterări morfofuncţionale ale membranei filtrante glomerulare.

Constatarea că FSR nu revine la normal după înlăturarea unei obstrucţii parţiale sau totale a arterei renale la şobolani — ischemie renală cu reluare inadecvată a fluxului — a fost interpretată ca rezultat al instalării unui edem al endoteliului capilar consecutiv ischemiei. Celulele tumefiate şi eritrocitele sechestrate ar împiedica reluarea fluxului sanguin în sectorul microcirculaţiei renale, atunci cînd se restabileşte presiunea arterială (26). Cercetările efectuate pe şobolani Munich-Wistar cu glomeruli superficiali nu au confirmat această ipoteză, demonstrînd că ischemia persistentă glomerulară este consecinţa constricţiei arteriolelor aferente şi nu a tumefierii celulelor endoteliale (11).

Prezenţa de trombi fibrino-plachetari în capilarele glomerulare şi arteriolele preglomerulare, atribuiţi unor procese de coagulare intravasculară diseminată şi descoperiţi uneori şi în rinichii pacienţilor cu IRA, a fost de asemenea incriminată că ar contribui la prăbuşirea filtrării glomerulare (9). Aceste leziuni, de altfel foarte rare la om, sînt considerate însă mai degrabă că ar favoriza constituirea sechelelor funcţionale renale persistente sau chiar definitive, decît că ar putea provoca diminuarea masivă a filtrării glomerulare (47). În schimb, produşii de degradare ai fibrinei, care se generează în aceste condiţii în mari cantităţi şi a căror concentraţie este crescută în sîngele venos renal, ar putea interveni în producerea, întreţinerea şi agravarea modificărilor rezistenţei vasculare renale. Procesul de coagulare intravasculară, deşi este foarte probabil că are loc şi în vasele mici ale rinichilor în condiţiile patologice însoţite de IRA, este însă autolimitat şi de scurtă durată, fiind prompt stopat prin intervenţia rapidă şi energică a factorilor fiziologici autocoagulanţi

şi fibrinolitici, de aceea rolul său în producerea oligoanuriei, dacă există, este redus.

Eşecul explicării diminuării RFG în IRA datorită unor modificări morfologice ale membranei filtrante glomerulare, a fost urmat de alte cercetări care au investigat rolul modificărilor funcţionale ale irigaţiei renale.

O serie de cercetări experimentale au sugerat că în IRA, deşi FSR total apare a fi adesea nemodificat, sau doar moderat scăzut, alterarea RFG ar fi consecinţa redistribuţiei intrarenale a sîngelui. Cunoscută încă de multă vreme, această modificare a irigaţiei rinichiului a fost demonstrată recent prin dispariţia componentei rapide a curbei de spălare a ^{133}Xe — dovada diminuării accentuate a irigaţiei corticale —, concomitent cu derivarea unei cote mai mari de sînge spre nefronii din straturlle profunde corticale şi cei juxtamedulari (21). Scăderea irigaţiei corticale renale este neuniformă, are caracter zonal, diseminat şi se accentuează pe măsura creşterii intensităţii şi persistenţei hipotensiunii hemoragice. Procesul redistribuţiei intrarenale a sîngelui nu este afectat de denervarea renală şi nici de administrarea de manitol (41).

Mecanismele de producere a vasoconstricţiei renale şi a redistribuţiei sanguine intrarenale în IRA sînt încă insuficient elucidate. Cei mai mulţi autori susţin intervenţia sistemului renină-angiotensină, deoarece în diverse forme etiologice de IRA s-au evidenţiat niveluri sanguine mult crescute ale reninei (24) şi pentru că în condiţiile patologice care se complică obişnuit cu IRA (intervenţiile chirurgicale, depleţiile de volum etc.) există constant hiperreninemie; de asemenea s-a dovedit experimental că perfuzia prelungită de angiotensină determină la iepuri tubulonecroză fără oligurie (17), iar necroza tubulară, similară la animalele cu niveluri crescute de renină şi la cele cu niveluri scăzute, se însoţeşte de IRA numai la primul grup (12). Descărcările crescute de renină în IRA de cauze prerenale ar fi consecinţa stimulării în special a receptorului vascular, iar în IRA prin nefrotoxine mai ales a stimulării celulelor maculei dense de către concentraţia crescută a Na^+ în lichidul tubular, consecutiv alterării reabsorbţiei acestui ion în ansa Henle şi tubul proximal. Generată în cantităţi crescute, ca urmare a stimulării receptorului intravascular şi/sau a celulelor maculei dense, renina ar acţiona în special intrarenal, determinînd constricţia arteriolelor aferente şi scăderea FSR. Activările crescute de renină ar continua pînă ce celulele tubului proximal şi cele ale ansei Henle se refac şi pot să-şi reia funcţia de reabsorbţie a Na^+.

Importanţa reninei în patogenia vasoconstricţiei renale autoîntreţinute este contrazisă de o serie de rezultate experimentale. Astfel s-a dovedit că renina este crescută în IRA prin administrare de $HgCl_2$, dar nu şi în cea determinată de glicerol (31), imunizarea şobolanilor faţă de renina de porc sau perfuzia de inhibitori reninici nu împiedică producerea IRA prin $HgCl_2$ sau glicerol, iar nivelul reninei plasmatice nu este întotdeaana crescut la pacienţii cu IRA. Aceste constatări au determinat pe unii autori să considere că hiperreninemia în IRA ar fi consecinţa şi nu cauza modificărilor hemodinamice intrarenale. Dar chiar dacă sistemul renină-angiotensină nu este cauză primară, activarea sa în IRA poate contribui la întreţinerea ischemiei renale, dovadă fiind faptul că deprimarea sa prin menţinerea şobolanilor pe o dietă bogată în K^+ timp de cîteva săptămîni, sau prin încărcarea prelungită cu Na^+, previne aproape complet instalarea IRA după administrarea de $HgCl_2$, bicromat, mioglobină etc.; de asemenea s-a remarcat că IRA este absentă la cei mai mulţi pacienţi cu ci-

roză, insuficiență cardiacă sau alte afecțiuni caracterizate prin descărcări crescute de renină.

S-a sugerat că și catecolaminele ar participa la producerea și apoi la menținerea vasoconstricției renale în IRA, dar oligoanuria poate persista 2-3 săptămîni după corectarea insuficienței hemodinamice care a inițiat IRA, perioadă în care nu există nici o cauză care să mențină crescute descărcările de catecolamine.

Concluzia numeroaselor date menționate anterior este că în IRA de cauze prerenale și renale, deși FSR total nu este diminuat semnificativ, hemodinamica intrarenală este modificată constant și persistent, prin instalarea unei ischemii corticale, cu drenarea preferențială a sîngelui spre zonele corticale interne și juxtamedulare. Aceste modificări hemodinamice intrarenale, autoîntreținute de mecanisme locale încă insuficient cunoscute, exercită grave influențe asupra ratei filtrării glomerulare, deoarece nefronii corticali sînt cei care în condiții obișnuite asigură eliminările hidro-saline urinare. Dar faptul că modificările hemodinamice intrarenale și alterările structurale ale nefronilor sînt diseminate și parcelare, iar prăbușirea activității renale este frecvent totală, dovedește că în patogenia oligoanuriei intervin și alte mecanisme, printre care o atenție deosebită au primit în special retrodifuziunea lichidului tubular și blocarea mecanică a tubilor.

Retrodifuziunea pasivă a lichidului intratubular

Retrodifuziunea pasivă a lichidului intratubular, consecutiv alterării permeabilității celulelor tubulare necrozate, a fost sugerată ca mecanism al oligoanuriei încă acum jumătate de secol de către Richards (44), care a observat la examenul microscopic al rinichiului broaștei intoxicată cu $HgCl_2$ că, deși filtrarea glomerulară persista, dovadă fiind prezența unui colorant injectat i.v. în tubii proximali, vezica era goală. Mecanismul retrodifuziunii pasive, negat de unii autori și susținut de alții, nu a fost dovedit direct la om, ci numai pe diverse modele experimentale. Astfel, injectarea de inulină marcată în lumenul tubular al unui rinichi lezat prin ischemie sau nitrat de uraniu a evidențiat excreția semnificativă a substanței marcate în urina recoltată din rinichiul controlateral normal, fapt apreciat ca o dovadă a permeabilității crescute a epiteliului tubular de partea lezată (6) (52). (fig. 64).

Necroza celulară, în special localizată la nivelul tubilor proximali, este urmată de ieșirea din tubi a ultrafiltratului, care se amestecă cu lichidele interstițiale, în contact direct cu capilarele peritubulare. Ca urmare, dispare hipertonia normală a zonei medulare, scăzînd capacitatea de concentrare a urinii prin mecanismul multiplicării contracurent, iar presiunea oncotică intracapilară, menținîndu-se la un nivel superior față de cea interstițială, se produce un transfer excesiv și neselectiv de lichide interstițiale în capilare, avînd ca rezultat readucerea în circulația sistemică a apei, constituenților azotați și a electroliților din filtratul glomerular. Urina care scapă neresorbită, obișnuit sub 400-500 ml/24 ore (oligoanurie), are un conținut în substanțe dizolvate similar celui al lichidului din tubii proximali, greutate specifică 300 mOsm/l (corespunzătoare densității urinare de 1 010), pH neutru, conținut redus în Na^+ și Cl^-.

Retrodifuziunea lichidului tubilor, dacă există, probabil că are loc numai în cazurile în care substanțe nefrotoxice sau ischemia renală prelungită au provocat necroze întinse ale celulelor epiteliale, localizate în deosebi la nivelul tubilor proximali.

Obstrucţia mecanică tubulară

Obstrucţia mecanică tubulară prin obstacole intraluminale sau prin compresiune peritubulară este cel de al treilea mecanism incriminat în patogenia oligoanuriei din IRA. S-a menţionat anterior că în diverse modele experimentale de IRA, uneori şi la om, lumenul tubular este umplut cu debriuri celulare, pigmenţi precipitaţi (hemoglobinurie sau mioglobinurie), mucoproteină Tamm-Horsfall secretată de celulele tubilor renali şi precipitată intraluminal în condiţii de ischemie renală — principalul constituent al cilindrilor —, proteine mielomatoase precipitate în prezenţa compuşilor iodaţi utilizaţi pentru radiografii renopielo-ureterale, sulfamide etc. Prezenţa intraluminală a acestor variate substanţe constituie argumentul fundamental al mecanismului obstructiv mecanic al oligoanuriei. (Fig. 65). Dar măsurarea directă a presiunii lichidului din tubii proximali ai nefronilor superficiali la şobolani în IRA prin intoxicaţie cu $HgCl_2$, care ar fi trebuit să fie crescută în cazul unui obstacol mecanic intratubular, s-a dovedit a fi diminuată (16). De altfel obstrucţia ureterală, sau obstrucţia unor tubi izolaţi, produce în decurs de 24 ore căderea presiunii lichidului intraluminal proximal faţă de sediul obstrucţiei, probabil ca urmare a constricţiei arteriolei aferente şi a reducerii consecutive a filtrării glomerulare, prin mecanismul de *feedback* tubulo-glomerular (2).

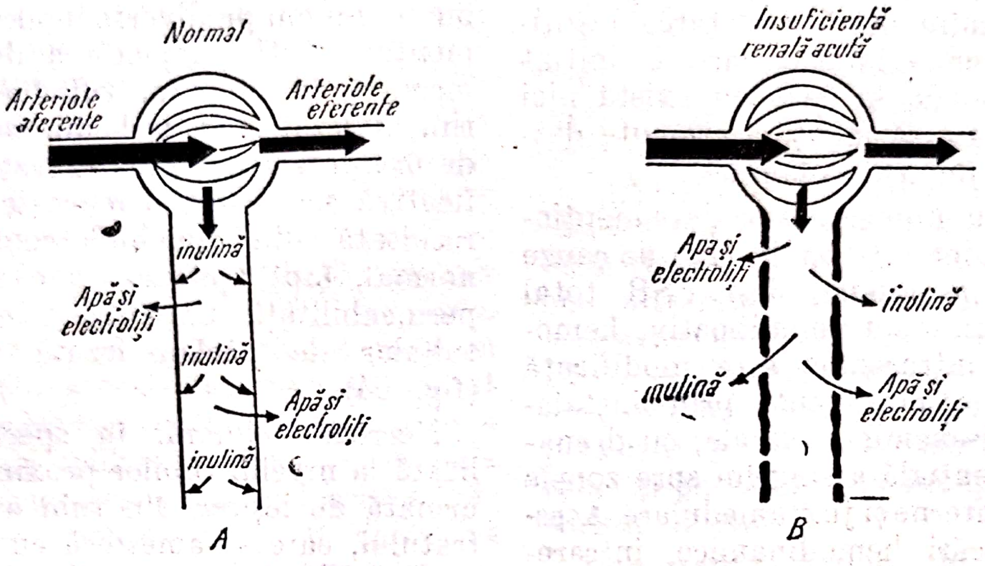


Fig. 64 — Teoria retrodifuziunii pasive în IRA (după Gabow şi colab.).
a — Procesul filtrării normale; *b* — din cauza retrodifuziunii inulinei prin epiteliul tubular lezat *clearance*-ul inulinei subestimează RFG.

Aceste constatări nu trebuie însă să ducă la subestimarea importanţei obstrucţiei tubulare în IRA, mai ales că nu se poate exclude intervenţia unor greşeli tehnice (25). Astfel raritatea obstrucţiei tubulare în rinichii pacienţilor şi animalelor în IRA poate fi datorată şi faptului că sediul obstrucţiei nu apare pe secţiunea examinată; de asemenea este posibil ca obstrucţia tubulară să fie prezentă numai în anumite tipuri etiopatogenice de IRA şi să lipsească în altele, dovadă fiind faptul că după ischemia renală temporară presiunile hidrostatice în tubii proximali au fost găsite frecvent mult crescute, evidenţiind prezenţa obstrucţiei tubulare, în timp ce la şobolanii cu IRA prin intoxicaţii cu $HgCl_2$, bicromat sau methemoglobină presiunea intratubulară nu era crescută şi deci nu exista o obstrucţie tubulară (6).

Dar această concluzie poate să nu fie adevărată și presiunea intratubulară poate fi normală, cu toată existența unei obstrucții tubulare în aval, dacă permeabilitatea endoteliului lezat permite retrodifuziunea ultrafiltratului (5).

duce la concluzia că nici unul din mecanismele incriminate nu poate fi răspunzător pentru producerea sistării sau a diminuării fluxului urinar. Probabil că mecanismul principal este ischemia renală, în special corticală,

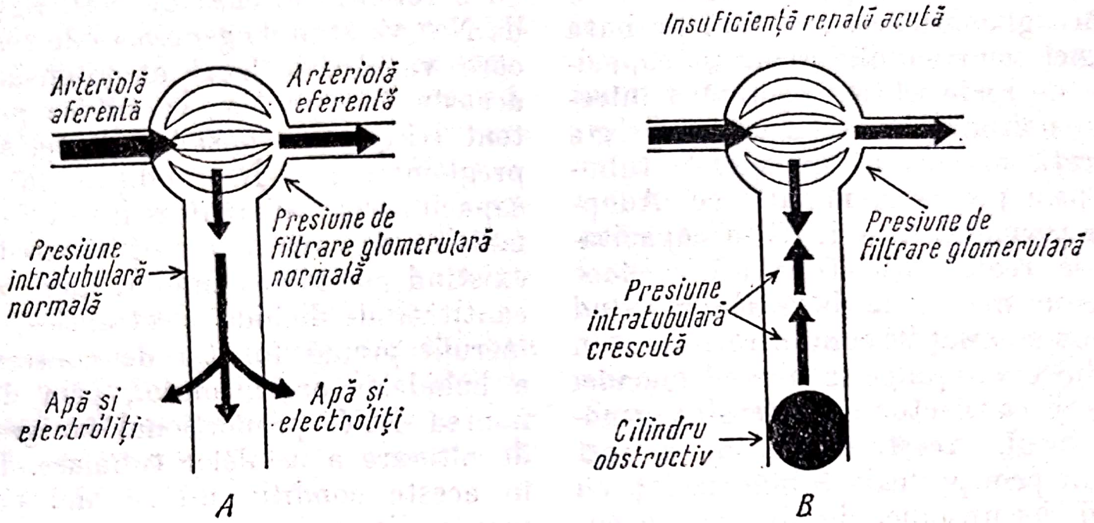


Fig. 65 — Teoria obstrucției tubulare în IRA (după Gabow și colab.).
a — Procesul filtrării normale; *b* — cilindrii obstruează lumenul și) măresc presiunea intratubulară, diminuînd presiunea netă de filtrare glomerulară.

Rinichiul în IRA este mărit de volum și palid din cauza edemului interstițial evidențiat la examenul histologic. Edemul renal, care apare încă din fazele precoce ale IRA, mărește presiunea interstițială, comprimă tubii, uneori pînă la obstruarea completă a lumenului lor, putînd împiedica astfel urina să ajungă în căile excretoare și stopînd filtrarea glomerulară prin creșterea presiunii intracapsulare. Concomitent, edemul interstițial poate agrava și mai mult irigația precară a glomerulilor prin compresiunea arteriolelor renale. Mecanismul comprimării extratubulare de către edemul interstițial renal probabil însă că nu deține un rol important în patogenia oligoanuriei, deoarece determinările presiunii intratubulare nu au evidențiat creșteri care să poată determina sistarea filtrării glomerulare.

Prezentarea sumară a principalelor teorii emise pentru explicarea patogeniei IRA de cauze prerenale și renale

instalată inițial ca urmare a diminuării FSR din cauza hipovolemiei absolute sau doar relative (IRA de cauze prerenale), și autoîntreținută ulterior prin activarea locală a sistemului renină-angiotensină. La accentuarea consecințelor alterării hemodinamice intrarenale contribuie, probabil, tumefierea endoteliului capilarelor glomerulare și prezența trombilor fibrino-plachetari, care limitează mecanic fluxul sanguin glomerular. În IRA consecutive unor grave leziuni tubulare produse de nefrotoxine (IRA de cauze renale), sau instalate secundar ischemiei renale prelungite și intense, probabil, că la producerea oligoanuriei contribuie, cu rol secundar, și celelalte două mecanisme și anume retrodifuziunea pasivă a ultrafiltratului și obstrucția mecanică tubulară.

Recent s-a emis o nouă ipoteză, conform căreia oligoanuria este considerată ca rezultatul unei adaptări

funcționale, care protejează pacientul de pericolul unor pierderi lichidiene ce i-ar pune viața în pericol. În condiții fiziologice întregul volum plasmatic circulant este filtrat și reabsorbit de două ori pe oră, menținîndu-se un echilibru dinamic perfect între rata filtrării glomerulare, realizată pe baza energiei ventriculului stîng și capacitatea de reabsorbție selectivă a întregului nefron, care consumă energia generată permanent în celulele tubulare prin procesele metabolice. Adaptarea permanentă a RFG la capacitatea de reabsorbție tubulară se face printr-un mecanism de *feedback*, avînd ca semnal variațiile concentrației Na^+ în lichidul care ajunge la nivelul maculei dense și ca efector angiotensina generată local. Acest mecanism a fost dovedit prin perfuzia tubilor izolați cu soluții clorurosodice de diverse concentrații și la diverse rate de perfuzie, simulînd rate diferite ale filtrării glomerulare. Pe asemenea modele experimentale s-a arătat că atunci cînd crește concentrația sau cantitatea de Na^+ care ajunge la nivelul maculei dense se produc descărcări de renină din aparatul juxtaglomerular al nefronului respectiv, crește activitatea reninică și scade RFG. Aceste cercetări dovedesc că în condiții fiziologice RFG este adaptată permanent la eficiența proceselor de reabsorbție tubulară — mecanismul de *feedback* tubulo-glomerular.

În IRA, indiferent de cauză, se produc alterări mai mult sau mai puțin profunde ale mecanismelor de transport selectiv tubular din cauza tulburării energogenezei celulare. Astfel , s-a dovedit experimental că după o oră de ischemie renală se produc scăderi importante și durabile ale ATP-azei, difosfopiridinnucleotid diaforazei, glucoză-6-fosfatdehidrogenazei etc., enzime importante ale ciclurilor metabolice energogenetice din celulele tubulare. Ca urmare a carenței energetice va fi alterată în special reabsorbția NaCl din ultrafiltratul glomerular și la nivelul maculei dense va ajunge o cantitate scăzută de urină, dar cu o concentrație crescută de Na^+ (uneori peste 85 mEq/l), excepție făcînd oliguria din IRA prerenale asociate cu o retenție intensă de Na^+. Excesul de Na^+ va stimula generarea de renină, care va activa local angiotensina și aceasta, la rîndul ei, va scădea persistent RFG prin constricția arteriolelor preglomerulare. În condițiile în care capacitatea tubulară de reabsorbție este mai mult sau mai puțin pierdută, existînd pericolul eliminării unor mari cantități de lichide electrolitice, glomerulii preiau funcția de conservare a lichidelor organismului, prin diminuarea RFG proporțional cu gradul de alterare a celulelor tubulare. Dar, în aceste condiții, nu se mai poate face o discriminare și, ca urmare, se rețin compușii azotați terminali și substanțe care sînt obișnuit eliminate din organism prin ultrafiltrare glomerulară.

Persistența oligoanuriei mult timp după ce a fost înlăturată cauza precipitantă a IRA se datorează menținerii semnalului de descărcare a unor cantități sporite de renină din aparatul juxtaglomerular, reprezentat de creșterea cantității de Na^+ care ajunge la nivelul maculei densa. Pe măsură ce celulele tubulare își recapătă capacitatea de reabsorbție tubulară, cantitatea de Na^+ care ajunge la nivelul nefronului distal scade progresiv și, ca urmare, diminuează și descărcările de renină. Dovada acestui mecanism o furnizează studiul evoluției concentrației Na^+ în urină, care scade progresiv pe măsură ce se reia diureza (33). Nu rareori în cursul perioadei de recuperare a funcției tubulare rata filtrării glomerulare nu este adaptată perfect față de capacitatea de reabsorbție tubulară și de aceea se poate instala un dezechilibru glomerulo-tubular, manifestat prin poliurie; de asemenea în această perioadă

se pierd mari cantităţi de Na^+ şi de aceea creşterile mici ale RFG pot determina augmentări disproporţionate ale fluxului urinar, astfel fiind posibil să se menţină un bilanţ sodat negativ pînă la restabilirea capacităţii maxime de reabsorbţie tubulară a Na^+.

IRA cu diureze conservate sînt interpretate, în cadrul acestei concepţii, ca rezultat al unui răspuns necorespunzător al sistemului de conservare a lichidelor, datorat incapacităţii maculei dense de a descifra semnalul (creşterea cantităţii de Na^+ din ultrafiltrat), unui defect enzimatic, substratului inadecvat etc. În asemenea condiţii, ca urmare a unui dezechilibru între capacitatea redusă de reabsorbţie tubulară şi rata de filtrare inadecvată, se produc pierderi crescute de lichide prin urină (54).

S-a insistat asupra patogeniei IRA prin cauze prerenale şi consecutive unor nefrotoxine, deoarece cu toate cercetările efectuate rămîn încă cele mai puţin lămurite. În schimb, patogenia IRA prin leziuni organice ale parenchimului renal (nefropatii glomerulare, glomerulotubulare şi interstiţiale), precum şi a celor datorate unor vasculopatii (accidente tromboembolice etc.), este explicată cu uşurinţă pe baza leziunilor structurale ale nefronilor. În aceste condiţii IRA se instalează atunci cînd leziunile interesează difuz parenchimul renal şi sînt suficient de extinse ca să compromită funcţia, evoluţia şi prognosticul fiind condiţionate de etiologia sindromului Patogenia diverselor forme de IRA postrenale este prezentată în capitolul „Uropatia obstructivă".

Bibliografie selectivă

1. ANDERSON, W.A., JONES, D.B. — Kidneys, în Pathology (sub red. Anderson W.A.), ed. a VI-a, C.V. Morby Comp., St. Louis, 1971, p. 772.
2. ARENDHORST, W.J., FINN, W.F., GOTTSCHALK, C. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 1 497.
3. ARIEFF, A.I., MASSRY, S.G., — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 387.
4. BIRÓ, J., BABICS, A., RÉNYI-VÁMOS, F. — *Acta med. scand.*, 1965, 177, 161.
5. BIBER, T.U., MYLLE, M., BAINES, A.D., GOTTSCHALK, O.J., MacDowell, M.C. — *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 664.
6. BLANTZ, R.C. — *J. clin. Invest.*, 1975, 55, 621.
7. BRICKER, N.S. — Acute renal Failure. In: Cecil-Loeh Textbook of Medicine" (sub red. *Beeson P.B.*, *Mc. Dermott W.*), W.B. Saunders Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1971, p. 1 161—1 168.
8. CARRIERE, S., THORBURN, M.S., O'MORCHOE, C.C., BARGER, A.C., *Circulat. Res.*, 1966, 19, 167.
9. GLARKSON, A.R., MACDONALD, M. K., FUSTER, V., CASH, J.D., ROBSON J.S. — *Quart J. Med.*, 1970, 39, 585.
10. COX, J.W., BACHLER, R.W., SHARMA, H., O'DORISIO, T., OSGOOD, R.W., STEIN, J.H., FERRIS, R.F. — — *J. clin. Invest.* 1974, 53, 1 546.
11. DAUGHARTY, T.M., UEKI, I.F. MERCER, P.F., BRENNER, B.M. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 105.
12. DI BONA, G.F., MC. DONALD, F.D., FLAMENBAUM, W., DAMMIN, G.J., OKEN, D.E. — *Nephron*, 1971, 8, 205.
13. FARBER, S.J., BECKER, W.H., EICHNA, L.W. — *J. clin. Invest.*, 1953, 32, 1 145.
14. FINCKH, E.S., JEREMY, D., WHYTE, H.M. — *Quart J. Med.*, 1962, 31, 124.
15. FITZHUGH, F.W., MCWHORTER, R.I., ESTOS, F.H., WARREN, J.W., MERRILL, A.J. — *J. clin. Invest.*, 1953, 32, 1 163.
16. FLAMENBAUM, W., MC. DONALD, F.D., DI BONA, G.F., OKEN, D.E. — *Nephron*, 1971, 8, 221.
17. GAVRAS, H., BROWN, J.J., LEVER, A.F., MACADAM, R.F., ROBERTSON, J.I. — *Lancet*, 1971, 11, 19.
18. GROSSMAN. R. A, HAMILTON, R. W., MORSE, B.W., PENN, A.S., GOLDBERG, M. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 807.
19. HALL, J.W., JOHNSON, W., MAHER, P.R., GANT, J.C. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 515.
20. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSSNIER, J., FUNK-BRENTANO, J.L., ANTOINE, B., DUCROT, H., MERY, J.C., DE MONTERA, H. — Nephrology, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1968, 501—575.

21. HOLLENBERG, N.K., ADAMS, D.F., OKEN, D.E., ABRAMS, H.L., MERRILL, J.I. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, 1 329.
22. HOWARDS, S.S., WRIGHT, F.S. — Obstructive Injury. In: The Kidney" (sub red. *Brenner B.M.*, *Rector, F.C.*), W.S. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 1 297—1 325.
23. KLEINKNECHT, D. — L'insuffisance rénale aiguè. In: Principes de réanimation médicale", ed. a II-a, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1977, p. 173—209.
24. KOKOT, F., KUSKA, J. — *Nephron*, 1969, 6, 115.
25. LEAF, A., COTRAN, R.S. — Renal Pathophysiology, Oxford University Press, New York, 1976, p. 161—182.
26. LEAF, A. — *Amer. J. Med.*, 1970, 49, 291.
27. LEVINSKY, N.G., ALEXANDER, E.A. — Acute Renal Failure. In: The Kidney" (sub red. *Brenner B.M.*, *Rector F.C.*), W.B. Saunders Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1976, p. 806.
28. LEWERS, D.T., MATHEW, T.H., MAHER, J.F., SCHREINER, G.E. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 523.
29. LORDAN, R.E., BURTON, J.B. — *Amer. J. Med.* , 1972, 53, 137.
30. LUKE, R.G., BRIGGS, J.D., ALLISON, M.E., KENNEDY, A.C. — *Amer. J. med. Sci.*, 1970, 259, 168.
31. MATTEWS, P.G., MORGAN, T.U., JOHNSTON, C.I. — *Clin. Sci.*, 1974, 47, 79.
32. MASSRY, S.G., ARIEFF, A.I., COBURN, J.W., PALMIERI, G., KLEEMAN, G.R. — *Kidney Intern.*, 1974, 5, 5, 437.
33. MERONEY, W.H., RUBINI, M.E. — *Metabolism*, 1959, 8, 2.
34. MERRILL, J.P. — The Treatment of Renal Failure, E.W. Heinemann, Londra, 1967.
35. MONTGOMERIE, J.Z., KALMANSON, G.M., GUZE, L.B. — *Medicine (Baltimore)*, 1968, 47, 1.
36. MORRIS, C.R., ALEXANDER, E.A., BRUNS, F.J., LEVINSKY, N.G. — *J. clin. Invest.*, 1972, 51, 1 555.
37. MUEHREKE, R.C., — Acute Renal Failure; Diagnosis and Management, Mosby V.C. Comp., St. Louis, 1969, p. 130.
38. OLIVER, J., MAC DOWELL, M., TRACY, A. — *J. clin. Invest.*, 1951, 30, 1 307.
39. ORKIN, L.A. — Trauma of the Ureter, F.A. Davis Comp., Philadelphia, 1964.
40. PROCA EUGEN — Insuficienţa renală acută, Edit. medicală, Bucureşti, 1967.
41. PROCA EUGEN — Insuficienţa renală acută. In: Patologie biochimică" (sub red. *Teodorescu Exarcu I.*), Edit. medicală, Bucureşti, 1974, p. 1 234—1 244.
42. REIMAN, A.S. — *Advanc. intern. Med.*, 1964, 12, 295.
43. RÉNYI-VÁMAS, F., BABICS, A.—Anuria. Therapeutic Experiences, Akademiai Kiadó, Budapesta, 1972.
44. RICHARDS, A.N. — *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 1929, 44, 64.
45. RILEY, A.L., ALEXANDER, F.A., MIDGAL, S., LEVINSKY, N.G. — *Kidney Int.*, 1975, 7, 27.
46. ROBERTSON, C.R., DEEN, W.M., TROY, J.L., BRENNER, B.M. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 1 191.
47. RUSSU, G. — Nefrologie practică, Edit. Junimea, Iaşi, 1978, p. 108—143.
48. SHEEHAN, H.I., DAVIS, J.C. — *J. Path. Bact.*, 1959, 78, 105.
49. SIEGLER, R.L., BLOOMER, H.A. — *J.A.M.A.*, 1973, 225, 133.
50. SURAWICZ, B. — *Amer. Heart J.*, 1967, 73, 814.
51. SWANN, R.C., MERRILL, J.P. — *Medicine (Baltimore)*, 1953, 32, 215.
52. TANNER, G.A., SLOAN, K.L., SOPHASAN, S.— *Kidney Int.*, 1973, 4, 377.
53. THURAU, K. — *Amer. J. Med.*, 1964, 30, 898.
54. THURAU, K., BOYLAN, J.W. — *Amer. J. Med.*, 1976, 61, 308.
55. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Edit. medicală, Bucureşti, 1979, p. 92—121.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Prin insuficiență renală cronică (IRC) se înțelege scăderea capacității rinichilor de a asigura normal funcțiile lor, datorită leziunilor organice ireversibile, bilaterale sau unilaterale (în caz de rinichi unic).

Deși IRC era cunoscută din cele mai vechi timpuri, adevărata ei istorie începe în secolul trecut, grație cercetărilor experimentale ale lui Prévost și Dumas (1923) și observațiilor clinice ale lui Bright (1827).

Întrucît principala dezordine biochimică este retenția de uree, IRC a fost denumită *uremie* (Poirry și L'Heritier) sau *azotemie*, considerîndu-se că întreaga simptomatologie poate fi explicată prin retenția de uree sau alți produși azotați. Dar termenii de azotemie sau uremie nu sînt sinonimi cu cel de IRC din următoarele considerente:

— foarte multă vreme IRC poate evolua fără retenție azotată;

— azotemia nu reprezintă decît un aspect al multiplelor tulburări fiziopatologice din IRC;

— simptomatologia IRC nu poate fi explicată numai prin azotemie;

— există retenții azotate, fără a fi vorba de leziuni renale (azotemiile extrarenale, funcționale).

Existența unor come uremice sau accese epileptiforme fără creșteri semnificative ale ureei sanguine, sau a unor bolnavi cu retenții de uree foarte mari fără o simptomatologie clinică manifestă, au arătat că manifestările clinice ale IRC nu pot fi explicate numai prin retenția produșilor azotați. Mai mult, odată cu introducerea rinichiului artificial, s-a constatat că uneori bolnavii exitau cu niveluri ale ureei sanguine apropiate de cele normale.

Toate acestea au dus la cercetări complexe, mai ales în ultimii 30 de ani, care au demonstrat că substratul manifestărilor complexe din IRC îl constitue tulburările hidro-electrolitice și ale echilibrului acido-bazic, precum și tulburările cardio-vasculare. Aceasta nu înseamnă că retenția azotată este lipsită de efecte toxice. Este meritul lui Grollman de a fi dovedit că ureea sanguină peste 500 mg/100 ml devine toxică enzimatică, mai ales la nivelul encefalului. În insuficiența renală cresc toate componentele azotului neproteic sanguin, însă elementul cel mai important îl reprezintă ureea.

Etiologie. Clasificare

Insuficiența renală cronică este un sindrom, nu o boală și reprezintă expresia funcțională a diferitelor tipuri de leziuni ale rinichiului ajunse în faze avansate, presupunînd distrugerea unui anumit număr de nefroni.

IRC are deci o etiologie multiplă, putînd fi provocată de următoarele cauze:

1. *Nefropatiile glomerulare*: glomerulonefrita difuză sau focală proliferativă, glomeruloscleroza focală și segmentară, glomerulonefrita mezangiopapilară, glomerulonefrita epimembranoasă, glomerulonefrita proliferativă extracapilară (subacută, malignă sau progresivă), nefropatia din boala lupică, poliarterita nodoasă, sclerodermia, purpura reumatoidă Henoch-Schönlein, granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, sindromul Moscowicz, endocardita Osler.

Se apreciază că la adult glomerulonefrita reprezintă principala cauză a IRC, întîlnindu-se în 50—60% din cazuri. Dar mulți bolnavi cu IRC avînd drept substrat o leziune glomerulară cronică nu prezintă în anamneză o nefrită acută sau un sindrom nefrotic. În asemenea cazuri, uneori examenul anatomopatologic poate evidenția unele leziuni glomerulare, alteori însă arată numai leziuni scleroase întinse, fără a se putea preciza tipul nefropatiei. În asemenea cazuri etiologia IRC rămîne nesigură. Unii autori consideră glomerulonefrita poststreptococică drept o cauză frecventă de IRC, în schimb alții au demonstrat, cel puțin la copii, că leziunile renale poststreptococice se vindecă frecvent.

2. *Nefropatiile tubulare primitive* (diabete renale ereditare și acidoze renale idiopatice) și *secundare* (boli dobîndite, boli ereditare metabolice și uropatii congenitale sau dobîndite). Tubulopatiile secundare bolilor dobîndite apar în cursul intoxicațiilor, carențelor vitaminice, deshidratărilor și a altor nefropatii. Tubulopatiile secundare metabolice apar în cursul evoluției glicogenozei, galactozemiei, intoleranței ereditare la fructoză, tirozinozei, bolii Wilson, cistinozei etc. În categoria tubulopatiilor secundare uropatiilor se includ: sindromul poliuro-polidipsic, acidoza hipercloremică și sindromul hiponatremic.

3. *Nefropatiile interstițiale* de cauză urologică (obstructivă), medicală sau cu etiologie necunoscută.

Nefropatiile interstițiale de cauză urologică se pot instala în circumstanțe variate: corpi străini (calculi, fragmente de papilă necrozate), obstrucție inflamatorie sau scleroasă, tuberculoză urinară, ureterite stenozante nespecifice, periureterite, fibroză retroperitoneală, prostatite, stricturi uretrale, malformații congenitale (disectazie pielo-ureterală, dilatația chistică a ureterului terminal, maladia de col vezical, uretere retrocave), tumori (adenom sau cancer de prostată, cancer al vezicii urinare, papilomatoză ureterovezicală, adenopatie canceroasă retroperitoneală sau invadarea neoplazică a cavității pelviene) și tulburări neurologice (vezica paraplegicilor).

Nefropatiile interstițiale de cauză medicală cele mai frecvente sînt: infecțioase, nespecifice sau specifice (pielonefritele cronice), toximedicamentoase (un loc important îl ocupă nefropatia fenacetinică) și metabolice. Dintre nefropatiile interstițiale de cauză necunoscută cităm nefropatia endemică din Balcani.

În trecutul apropiat, se aprecia că pielonefrita cronică ar fi cauza cea mai frecventă a IRC. Astăzi s-a demonstrat că pielonefrita cronică reprezintă 20-25% din etiologia IRC. Trebuie subliniat faptul că mulți din cei cu diagnosticul de pielonefrită cronică prezintă de fapt o nefropatie interstițială cronică de etiologie nedeterminată. La bolnavii cu reflux vezicoureteral, dilatații ale căilor urinare sau uropatie obstructivă, cauza IRC o reprezintă infecția urinară. Este greu de spus dacă bacteriuria asimptomatică din copilărie este cauza IRC.

În prezent unii autori consideră că leziunile inflamatorii renale, mediate imunologic și fără absența ger-

menilor, evoluează spre IRC, concepţie contestată de alţi autori.

4. *Nefropatiile vasculare*: nefroangiosclerozele primitive sau secundare, incluzînd hipertensiunea arterială benignă sau malignă, hipertensiunea renovasculară, malformaţiile vaselor renale, stenoza bilaterală a arterelor renale, tromboza vaselor mari ale rinichiului, insuficienţa cardiacă decompensată cu stază renală prelungită.

5. *Distrugerile întinse bilaterale ale parenchimului renal* din pionefroze, hidronefroze, tuberculoza renală şi tumorile renale distructive.

6. *Tulburările metabolice cu răsunet renal*: nefropatia diabetică, tulburările metabolismului calciului (nefrocalcinoza prin aport exagerat; sindromul lapte-alcaline, administrare exagerată de calciu în tuberculoza pulmonară, rahitism etc., sau prin mobilizarea excesivă de calciu: hiperparatiroidie, intoxicaţie cu vitamina D, mielom, sindrom Cushing etc.), tulburările metabolismului acidului uric (rinichiul gutos), pierderile exagerate de potasiu (rinichiul kaliopenic), tulburările metabolismului acidului oxalic (rinichiul oxalemic), cistinoza şi *angiokeratoma corporis diffusa* (boala Fabry).

7. *Heterodisproteinemiile cu manifestări renale*: amiloidoza, mielomul, macroglobulinemia Waldenström, crioglobulinemia mixtă IgA-IgM.

8. *Ereditare-congenitale*: nefropatia familială cu surditate (sinfromul Alport) polichistoza renală, nefronoftizia (boala chistică medulară), rinichii displazici, sindromul nefrotic infantil.

9. *Cauze rare*: hemoglobinopatia siclemică, nefropatia de iradiere.

Factorii etiologici enumeraţi acţionează asupra rinichilor cu predominanţă glomerulară, tubulară, interstiţială sau vasculară dar, în final, provoacă leziuni organice ireversibile, care antrenează după ele fenomene de IRC. În anumite împrejurări, cînd acţiunea unora este brutală şi intensă, sau reactivitatea organismului este scăzută, aceşti factori pot declanşa insuficienţă renală acută.

Privită prin prisma etiologiei, IRC poate fi reversibilă şi ireversibilă. Astfel, obstrucţiile urinare, infecţiile urinare, bolile metabolice cu răsunet renal, hipertensiunile arteriale prelungite, insuficienţa cardiacă decompensată, endocardita bacteriană subacută, nefropatia medicamentoasă produc IRC, care, pînă la un anumit stadiu, pot fi reversibile.

În mod normal, există un echilibru permanent glomerulo-tubular (balanţa glomerulo-tubulară), care asigură o bună funcţionalitate a rinichilor. Patologic, acest echilibru se rupe şi apar tulburările consecutive insuficienţei renale. Cînd vorbim de IRC ne referim la o insuficienţă globală (glomerulo-tubulară), deşi deficitul tubular este întotdeauna mai mare decît cel glomerular, probabil datorită intensităţii reacţiilor ce au loc la acest nivel. Există însă şi insuficienţe renale parţiale: glomerulare şi tubulare.

Insuficienţele glomerulare pot apare prin alterarea filtrării glomerulare (tulburări hemodinamice, glomerulite, scleroze periglomerulare), sau prin alterarea permeabilităţii membranei bazale glomerulare (sindrom nefrotic). Practic nu există insuficienţă glomerulară izolată, deoarece, consecutiv leziunilor glomerulare, apar secundar leziuni tubulare. Spre deosebire de acestea, *insuficienţele tubulare* pot evolua independent, putînd fi produse prin leziuni congenitale, inflamatorii, vasculare, intoxicaţii, sau prin tulburarea mecanismelor de control al funcţiilor tubulare. Insuficienţele tubulare pot fi globale (alterarea tuturor funcţiilor tubulare) sau parţiale (alterarea disociată a unor funcţii tubulare), iar anatomic pot fi insuficienţe ale tubului proximal (tubulopatii proximale) şi insuficienţe ale tubului distal (tubulopatii distale), atît unele cît şi celelalte putînd fi expresia unei tulburări a mecanismelor enzimatice *(enzimopatie)* sau a con-

trolului hormonal *(pseudoendocrinopatie)*, adică nereceptivitatea tubului la acţiunea hormonilor care controlează schimburile tubulare.

A. Tubulopatiile proximale pot fi pseudoendocrinopatii şi enzimopatii.

I. Pseudoendocrinopatiile proximale rezultă din nereceptivitatea tubului proximal la parathormon. În acest fel ia naştere pseudohipoparatiroidia (osteodistrofia ereditară Albright).

II. Enzimopatiile proximale cuprind diabetele renale ereditare simple şi complexe, avînd la bază deficite enzimatice.

Diabetele renale ereditare simple includ:

1. Diabetul renal glicozuric (glicozuria normoglicemică ereditară), în care există tulburarea reabsorbţiei glucozei şi deci glucozurie, dar cu glicemie normală.

2. Diabetul renal fosfaturic (rahitismul renal ereditar hipofosfatemic vitaminorezistent), caracterizat prin tulburarea absorbţiei fosfaţilor secundară unei reacţii hiperparatiroidiene, determinată de lipsa de absorbţie intestinală a calciului.

3. Hipercalciuria idiopatică cu nanism, în care se găseşte calciurie crescută asociată cu poliurie, proteinurie şi nanism.

4. Hipokaliemia cronică familială cu hiperkaliurie (alcaloză hipokaliemică congenitală, sindrom Bartter), caracterizată prin hiperkaliurie, poliurie, tulburări digestive şi de creştere, asociate cu hipokaliemie, alcaloză şi hipercalcemie.

5. Tulburările de reabsorbţie a aminoacizilor interesînd un singur aminoacid, mai mulţi aminoacizi sau totalitatea lor:

— Glicinuria simplă ereditară — tulburări de reabsorbţie a glicocolului.

— Cistinurie-lizinurie familială, în care, pe lîngă tulburarea reabsorbţiei cistinei şi lizinei, există şi tulburări ale reabsorbţiei, argininei şi ornitinei.

— Xantinuria simplă — tulburări de reabsorbţie a xantinei.

— Fenilcetonuria în care există deficit de fenilalaninhidroxilază, alcaptonuria (deficit de homogentizicoxidază) şi tirozinuria (deficit de p-hidroxifenilalaninhidroxilază).

— Diabetul aminoaciduric, în care este tulburată reabsorbţia tuturor aminoacizilor.

— Boala Hartrup reprezintă un diabet aminoaciduric, la care se asociază leziuni cutanate de tip pelagroid, tulburări cerebeloase şi psihice.

— Sindromul Rowley-Rosenberg reprezintă un diabet aminoaciduric care se asociază cu nanism şi malformaţii cardio-vasculare.

Diabetele renale ereditare complexe sînt caracterizate prin asocierea mai multor tulburări de reabsorbţie tubulară.

1. Diabetul renal glucoaminoaciduric (glucozurie-aminoacidurie familială) se manifestă prin glucozurie normoglicemică, asociată cu aminoacidurie şi mai ales hiperglicinurie.

2. Diabetul renal fosfoglucidic are ca manifestări osteomalacie vitaminorezistentă şi glucozurie normoglicemică.

3. Diabetul renal aminofosfatic se caracterizează prin hiperaminoacidurie generalizată şi rahitism vitaminorezistent.

4. Sindromul de Toni-Debré-Fanconi (diabetul renal gluco-fosfo-aminoaciduric) caracterizat prin glucozurie, fosfaturie, aminoacidurie, hipostenurie şi acidoză.

5. Sindromul Fanconi-Lignac (boala Lignac) se aseamănă cu sindromul de Toni-Debré-Fanconi, la care se asociază cistinurie şi cistinoză.

6. Sindromul Soriano-Edelman este o acidoză primară proximală datorită insuficienţei de reabsorbţie a bicarbonaţilor.

B. Tubulopatiile distale pot fi de asemenea pseudoendocrinopatii sau enzimopatii.

I. Pseudoendocrinopatiile distale mai importante sînt:

1. Diabetul insipid heterogen pitresinorezistent ereditar, în care este vorba de nereceptivitatea tubului la ADH.

2. Pseudohipoadrenocorticismul congenital (pseudohipoaldosteronismul, diabetul salin) — reprezintă nereceptivitatea tubului la aldosteron.

II. Enzimopatiile distale mai cunoscute sînt:

1. Acidoza hipercloremică idiopatică tranzitorie a sugarului (sindromul Hartman, Lightwood, Peyne) constă în imposibilitatea excreției ionilor de H^+ și este caracterizată prin: sete, poliurie, crize de deshidratare.

2. Acidoza renală hipercloremică cu hipocitraturie (sindromul Albright-Buttler), în care există un deficit de eliminare a ionilor de H^+, iar clinic nanism, semne de rahitism, sete, poliurie, crize de deshidratare.

3. Acidoza hipocloremică cu rahitism (sindromul Boyd-Steams).

4. Sindromul Debré-Roger-Lestradet în care este o asociere între un diabet insipid nefrogen și o acidoză renală hipercloremică.

C. Tubulopatii proximo-distale în care există tulburări localizate, atît la nivelul tubului proximal, cît și la nivelul tubului distal.

1. Sindromul Lowe-Terrey-Mac Lachlan reprezintă în fond un sindrom de Toni-Debré-Fanconi asociat cu acidoză renală hipercloremică.

2. Sindromul Luder-Sheldon se caracterizează prin gluco-aminoacidurie familială, asociată cu acidoză tubulară și rahitism.

Aceste insuficiențe renale parțiale, descrise mai pe larg în capitolul „Reabsorbția tubulară", nu se încadrează în definiția dată IRC, care presupune o insuficiență globală glomerulo-tubulară ce are drept substrat leziuni organice ireversibile. Tubulopatiile cronice duc însă cu vremea la leziuni generalizate ale rinichiului, insuficiența renală cronică apărînd ca rezultat al reducerii progresive a numărului de nefroni funcționali și al alterării arhitecturii rinichiului.

Fiziopatologia IRC

Bolile renale bilaterale avansate generează o serie de efecte caracteristice IRC, care sînt în mare măsură independente de cauza care a lezat rinichiul.

Morfopatologia IRC în stadiile inițiale diferă în raport cu tipul nefropatiei cauzale, putîndu-se găsi leziuni inflamatorii sau degenerative cu predominanță glomerulară, tubulară, interstițială sau vasculară. Rezultatul final îl constitue, însă, înlocuirea parenchimului renal cu țesut scleros, afuncțional, care reprezintă substratul ultimului stadiu al evoluției IRC.

Insuficiența renală cronică poate fi explicată în două moduri: fie prin reducerea numărului de nefroni activi — teoria „nefronului intact" —, fie prin alterarea difuză, dar incompletă a tuturor nefronilor — teoria clasică a „nefronului patologic".

Teoria nefronului intact

Teoria nefronului intact a fost emisă și susținută de Hayman, Platt, Merrill, Bricker și Saint-Louis. Conform acestei concepții, o parte din nefroni sînt complet distruși, scoși din funcție, iar nefronii restanți sînt suprasolicitați pentru a asigura funcțiile rinichiului bolnav. De aici rezultă că, pe măsura distrugerii nefronilor, sarcina nefronilor restanți este din ce în ce mai mare, în timp ce nefronii lezați sever nu funcționează (Bricker).

Această suprasolicitare determină hipertrofia nefronilor respectivi, al căror volum se mărește de 10—20 de ori.

Dar funcționarea nefronilor restanți la limita superioară a capacității lor reduce rezerva funcțională a rinichiului și restrînge limitele „elasticității" funcționale.

Reducerea progresivă a populației nefronice determină, la un anumit moment, depășirea posibilităților de compensare prin hipertrofia, hiperplazia și funcționarea la limita maximă a fiecărui nefron restant, atunci scăzînd filtrarea glomerulară și apărînd retenția produșilor azotați. Retenția produșilor azotați funcționează o perioadă de timp ca mecanism compensator, dar cînd numărul de nefroni scade la 10—25% mecanismele compensatorii sînt depășite și apare uremia.

Conform acestei concepții, nefronii restanți se adaptează noilor sarcini, menținînd echilibrul glomerulo-tubular și funcționînd asemănător nefronilor sănătoși, chiar dacă unii din ei prezintă leziuni morfologice segmentare. Acest concept nu exclude însă contribuția funcțională a nefronilor lezați, dar formarea urinii și asigurarea homeostaziei nu pot fi atribuite nefronilor lezați.

În condițiile reducerii numărului de nefroni apar modificări cantitative, calitative și defective ale funcției renale.

Modificările cantitative sînt reprezentate de reducerea filtrării glomerulare (FG), a fluxului plasmatic renal (FPR) și a capacității maxime de transport a substanțelor secretate sau reabsorbite activ și sînt corelate cu numărul de nefroni funcționali.

Modificările calitative rezidă în creșterea raportului dintre *clearance*-ul unei substanțe și procentajul filtrării glomerulare a acesteia, ca expresie a unor modificări adaptative și nu a unui deficit tubular. Astfel, se găsesc creșteri ale raportului Cl_{Na}/FG, Cl_{Cl}/FG, Cl_{PO_4}/FG, Cl_{urat}/FG. Aceste creșteri permit eliminarea substanțelor filtrate glomerular și reabsorbite tubular (Na^+, Cl^-, HPO_4^{2-}, urați etc.) grație unui mecanism intranefronal.

Modificările defective constau în insuficiențe renale parțiale (scăderea capacității de conservare a sodiului, scăderea producției și excreției de amoniu, reducerea capacității de diluție și concentrație), expresie a reducerii numărului de nefroni sau a unor leziuni ale nefronilor funcționali.

Studiul experimental și clinic al funcțiilor renale în nefropatiile cronice unilaterale a furnizat date interesante. Valorile absolute ale FG, FPR și a diferitelor funcții tubulare (Tm_{PAH}, Tm_G, Tm_{PO_4}, excreția de amoniu, acid uric etc.) sînt reduse cu 10—95 % în rinichiul bolnav și diferit crescute în rinichiul sănătos.

La subiecții cu pielonefrită unilaterală, rinichiul controlateral fiind normal, se constată o corelație între scăderea filtrării glomerulare și pierderea activității tubulare. Dacă însă rinichiul controlateral devine insuficient, se constată creșterea filtrării glomerulare și a activității tubulare — o nouă organizare funcțională. Astfel, reabsorbția Na^+ pe unitate de nefron restant ar crește cu 46,3%, în condițiile în care 90% din nefroni sînt lezați.

Folosirea multiplelor metode de cercetare (micropuncții, diureză întreruptă etc.) a arătat creșterea adaptativă a filtrării glomerulare, a secreției/excreției tubulare a nefronilor restanți, sănătoși. Este puțin probabil însă ca nefronii lezați să poată realiza aceste mecanisme compensatorii.

În concluzie, anomaliile funcționale întîlnite în IRC s-ar datora mecanismelor adaptative impuse de reducerea numărului de nefroni și mai puțin alterării nefronilor.

Teoria clasică a nefronului patologic

În bolile renale se găsește o foarte mare variabilitate a modificărilor nefronice, existînd nefroni cu glomeruli normali și tubi lezați, sau tubi normali cu glomeruli lezați; există, de asemenea, nefroni hipertrofiați alături de nefroni cu zone de atrofie sau atrofiați.

Heterogenitatea morfologică, demonstrată prin microdisecția nefronilor în diferite boli renale, se asociază constant cu o mare variabilitate funcțională. Această heterogenitate poate fi evaluată prin următoarele metode:

a) curba de apariție a inulinei injectată intravenos în urina recoltată prin cateter pielic;

b) analiza curbelor de excreție a glucozei;

c) analiza excreției compușilor iodați.

Din cele de mai sus rezultă că în IRC funcțiile rinichiului bolnav sînt asigurate de toți nefronii, care sînt însă lezați în grade variabile și care au o mare dispersie funcțională. În pofida haosului morfologic, rinichii lezați cronic asigură conținutul și volumul lichidelor organismului și păstrează balanța glomerulo-tubulară, în nefronii lezați sever reabsorbția Na^+ și a apei menținîndu-se adecvată filtrării glomerulare.

Fiziopatologia IRC presupune analiza dezordinilor metabolice și a manifectărilor viscerale care survin pe parcursul evoluției sindromului și a mecanismelor compensatorii renale care intervin pentru menținerea homeostaziei.

A. Fiziopatologia stadiilor evolutive ale IRC

Indiferent de etiologia sa IRC evoluează în 4 stadii: stadiul de deplină compensare, stadiul compensat, stadiul decompensat și stadiul uremic (fig. 66).

I. **Stadiul de deplină compensare** (suficiență funcțională, suficiență cu randament limitat). Este cunoscut faptul că rinichiul, ca oricare alt organ, este „supradimensionat", adică există o supranormare anatomo-funcțională, care nu este folosită decît în condiții speciale. Aceasta înseamnă că rinichii nu funcționează cu cei 2 500 000 de nefroni. În cazul în care un număr de nefroni sînt lezați, primul mecanism compensator care intervine este punerea în joc a rezervelor anatomo-funcționale. Prin acest mecanism, în condiții de repaus, funcțiile renale sînt îndeplinite normal, însă la o suprasolicitare apar semnele de insuficiență: PAH, PSP alterate. Este de reținut faptul că în acest stadiu găsim manifestările bolii de fond, iar homeostaziile sînt normale chiar la efort: la efort funcțional poate să apară o poliurie tranzitorie. Numărul de nefroni funcționali este de peste 50%, ureea și creatinina sanguină sînt normale, iar probele funcționale renale arată: densitatea urinară peste 1 025 la probe de concentrație, $Cl_{uree} = 75$ ml/min, $Cl_{cr} =$ 120—170 ml/min, $Cl_{PAH} = 650—235$ ml/min. În acest stadiu, nu există anemie, numărul de eritrocite depășind 4 000 000/mmc.

II. **Stadiul de insuficiență renală compensată** se numește astfel, deoarece, în condiții de repaus, rinichii reușesc să mențină homeostazia, numărul de nefroni funcționali fiind între 25 și 50%. Menținerea homeostaziei se datorează intervenției următoarelor mecanisme compensatorii:

1. *Hipertrofia anatomo-funcțională* a nefronilor rămași, datorită atît suprasolicitării, cît și acțiunii stimulatoare a proteinelor rezultate din lezarea rinichilor. Consecutiv hipertrofiei, se instalează o perfuzie sporită a nefronilor

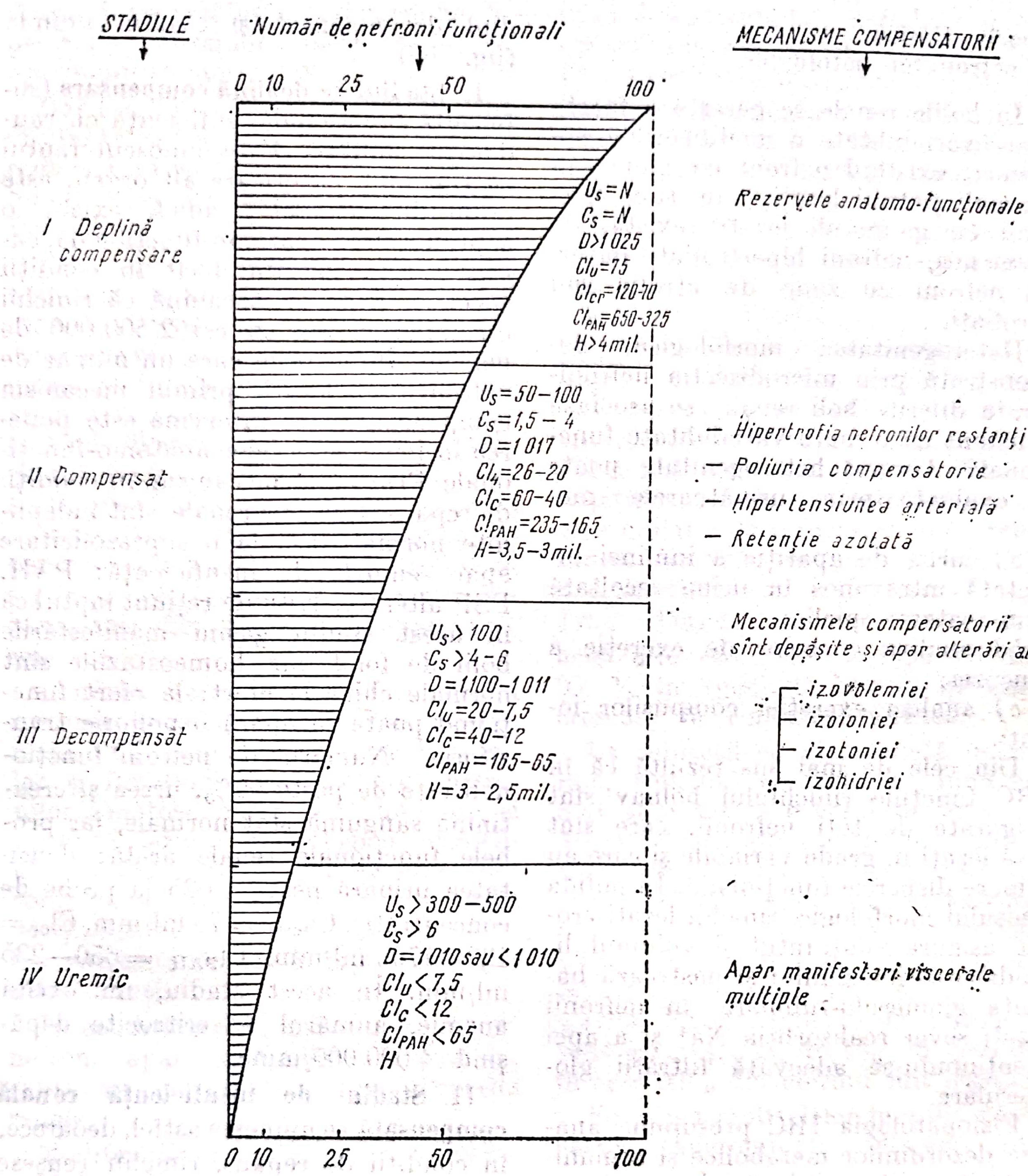


Fig. 66 — Stadiile evolutive ale IRC

restanţi, cu creşterea filtratului glomerular, concomitent cu creşterea funcţiilor tubulare, astfel fiind menţinută balanţa glomerulo-tubulară.

2. *Hipertensiunea arterială*, care face să crească funcţia de filtrare şi prin aceasta asigură o mai bună epurare. Hipertensiunea arterială constituie un mecanism compensator pînă la un anumit punct, ea apărînd în foarte multe nefropatii.

3. *Poliuria compensatoare*, rinichii eliminînd produşii de metabolism cu o cantitate sporită de urină (peste 2 000 ml) cu densitate scăzută (sub 1 018), reuşesc astfel să menţină în limite normale toate constantele. Normal există două tipuri de diureză: *diureza*

de filtrare (apoasă), care depinde de aportul de apă şi controlul hormonului antidiuretic şi *diureza osmotică*, dependentă de încărcătura osmotică a filtratului glomerular. În raport cu aportul de lichide şi încărcătură osmotică, diureza variază considerabil, densitatea fiind cuprinsă între 1 001 şi 1 040, iar osmolalitatea urinii între 50 şi 1 300 mOsm/l. Această supleţe este alterată în cursul IRC. Au fost emise multiple ipoteze pentru explicarea poliuriei, dintre care reţinem următoarele:

a) Volhard susţinea că nefronii rămaşi sănătoşi sînt supuşi unui efort funcţional crescut, care duce în cele din urmă la modificări morfologice tubulare (aplatisarea epiteliului tubular, căpătînd aspect membranos), cu pierderea funcţiei de concentrare şi poliurie.

b) Poliuria ar fi consecinţa creşterii filtratului glomerular, pe nefronii restanţi — *poliurie de necesitate* (Frey). Filtratul glomerular crescut pe nefroni ar depăşi posibilităţile de reabsorbţie tubulară a apei, Na^+ şi Cl^-, ducînd la un dezechilibru glomerulo-tubular, cu creşterea excreţiei lor urinare.

c) Poliuria ar fi rezultatul unei diureze osmotice, indusă de creşterea concentraţiei ureei în filtratul glomerular — *poliurie forţată* a lui Volhard —, în momentul în care aceasta creşte în sînge. Substanţa osmotic activă în filtratul glomerular reduce reabsorbţia tubulară de apă, instalîndu-se poliuria. De altfel, există suficiente explicaţii pentru creşterea osmolalităţii filtratului glomerular; acidoza discretă datorită eliminărilor crescute de H^+, hiperfosfaturia, consecinţă a hiperparatiroidismului secundar, excesul de K^+ consecutiv descărcărilor de mineralocorticoizi etc. Dezavantajul diurezei osmotice îl constituie faptul că se pierd multe lichide (pericolul exicozei) şi sare (hiposalie).

d) Poliuria apare ca o consecinţă a creşterii vitezei fluxului urinar de-a lungul tubilor, din cauza creşterii filtratului glomerular pe nefron, astfel devenind insuficient timpul pentru concentrarea urinii la nivelul tubilor distali şi colectori, sau izotonizarea urinii la acest nivel cu lichidul interstiţial.

Practic, fiecare din ipotezele amintite este capabilă să explice poliuria, ele fiind valabile în anumite stadii de evoluţie a IRC. La toate acestea se adaugă însă, leziuni ale segmentelor tubulare interesate în mecanismul de concentrare a urinii. Însăşi poliuria urmează o anumită secvenţă evolutivă, iniţial poliurie moderată cu hipostenurie, apoi poliurie accentuată cu izostenurie, după care se ajunge la pseudonormalizarea izostenuriei şi, în final, la oligurie cu izo- sau chiar subizostenurie (în special în leziuni ale tubului distal şi colector care nu mai răspunde la ADH). Astfel urina definitivă ajunge să aibă aceeaşi densitate (1 010—1 011) cu a urinii primitive (ultrafiltratul glomerular = plasmă dezalbuminată) şi nu cu a plasmei, cum se afirmă uneori, fiind binecunoscut că plasma are o densitate cuprinsă între 1 026—1 027. Aceasta înseamnă că de-a lungul nefronului nu s-a produs nici o concentrare a urinii primitive. În general, poliuria apare cînd numărul de nefroni funcţionali este sub 50%, iar izostenuria cînd aceştia scad sub 35%. Mărimea poliuriei este în raport direct cu cantitatea de rezidii pe care trebuie să le elimine rinichii. Astfel, la un regim de 2 400 calorii, rezultă aproximativ 900 mOsm rezidii, care trebuie eliminate în urina din 24 de ore. Cu o capacitate normală de concentrare (1 030—1 035), aceste rezidii sînt eliminate în aproximativ 800 ml urină. Pe măsură ce se instalează IRC, pentru ca cei 900 mOsm să poată fi eliminaţi este necesară creşterea cantităţii de urină (poliurie), cu scăderea consecutivă a densităţii urinare pînă la 1 010—1 011 (izostenurie). Sarre defi-

nește aceasta ca fiind „limita critică" a capacității de eliminare a unui rinichi insuficient, peste această limită începînd retenția azotată.

4. *Retenția azotată* funcționează un timp ca mecanism compensator, rămînînd la valori fixe, uneori ani de zile, alteori trece foarte repede către stadiul de insuficiență renală decompensată.

Insuficiența renală compensată evoluează în două faze: faza poliurică și faza retenției azotate.

a) *Faza poliurică* este caracterizată printr-o diureză crescută, în special noaptea — poliuria cu nicturie. Creșterea diurezei în cursul nopții a fost atribuită atît acidozei consecutivă transmineralizării, cît și modificărilor tonusului vascular, care ar duce la creșterea fluxului sanguin renal și, deci, și a filtratului glomerular. În această fază sînt prezente manifestările bolii de fond, homeostaziile sînt normale în repaus și se modifică tranzistoriu la suprasolicitări. Numărul de nefroni funcționali este între 50—35%, ureea sanguină normală, creatinina 1,2—1,5 mg/100 ml, iar probele funcționale renale arată: densitatea urinară nu depășește 1 022 la proba de concentrație, Cl_{uree} = 70—26 ml/min, Cl_{cr} = 60—40 ml/min, Cl_{PAH} = 325—235 ml/min. Numărul de eritrocite este cuprins între 3 500 000—4 000 000/mmc.

b) *Faza de retenție azotată fixă* este caracterizată prin creșterea moderată a produșilor de retenție azotată: uree sanguină 50—100 mg/100 ml, creatinină 1,5—4 mg/100 ml. Numărul nefronilor funcționali este de 35—25%, probele funcționale renale furnizează următoarele date: densitatea urinară nu depășește 1 017 la proba de concentrație, Cl_{uree} = 26 — 20 ml/min, Cl_{cr} = 60—40 ml/min, Cl_{PAH} =235—165 ml/min. În această fază, numărul de eritrocite este de 3 000 000—3 500 000/mmc.

III. **Stadiul de insuficiență renală cronică decompensată (preuremic)** este caracterizat prin apariția tulburărilor izovolemiei, izohidriei, ureea sanguină crește peste 100 ml/100 ml, iar creatinina sanguină este cuprinsă între 4—6 mg/100 ml. Numărul de nefroni funcționali este între 25—10%, iar probele funcționale renale arată: densitatea urinară 1 010—1 011 la proba de concentrație, Cl_{uree} = 20—7,5 ml/min, Cl_{cr} = 40—12 ml/min, Cl_{PAH} = 165—65 ml/min. Numărul de eritrocite este de 2 500 000—3 000 000/mmc.

În acest stadiu, diureza apare normală (pseudonormalurie), dar cu izostenurie. Clinic, pe lîngă manifestările bolii de fond, încep să apară cele specifice uremiei.

IV. **Stadiul uremic (terminal),** în care, pe lîngă alterările homeostaziei, în acest stadiu apar manifestări viscerale, ceea ce îl diferențiază net de stadiul precedent. Numărul de nefroni funcționali este sub 10%, iar produșii de retenție azotată înregistrează valori foarte mari (ureea sanguină 300—500 mg/100 ml, creatinina sanguină 6 mg/100 ml). Probele funcționale renale indică Cl_{uree} = 7,5 ml/min, Cl_{cr} = 12 ml/min, Cl_{PAH} = 65 ml/min. Anemia devine intensă, numărul de eritrocite fiind între 2 000 000—2 500 000/mmc. În general o anemie sub 2 000 000/mmc de eritrocite obligă la cercetarea unei cauze supraadăugate IRC.

B. Fiziopatologia marilor sindroame din IRC

În cursul evoluției IRC apar numeroase tulburări, dintre care cele mai importante sînt: retenția azotată, tulburările hidro-electrolitice, tulburările echilibrului acido-bazic, tulburările endocrine, tulburările hematologice, tulburările cardio-vasculare și tulburările metabolismului intermediar.

I. Sindromul de retenţie azotată

Dintre produşii de retenţie azotată cel mai important rămîne ureea, care dealtfel este şi cel mai abundent produs azotat eliminat în urină (20—40 g/24 ore).

Ureea reprezintă produsul final de metabolism protidic, iar ficatul locul important unde aceasta ia naştere. Mecanismul ureogenezei nu a fost clarificat nici pînă astăzi, deşi încă din anul 1932 Krebs şi Henseleit au emis ipoteza ureogenezei, cunoscută sub numele de „*ciclul ornitinei*".

Această explicaţie este însă criticabilă deoarece:

— necesită concentraţii crescute de lactat sau piruvat, ceea ce nu poate fi admis fiziologic;

— concentraţia amoniacului este mult scăzută faţă de nevoile reacţiei respective;

— concentraţiile mari de ornitină deprimă formarea de uree nu şi ureogeneza şi invers.

Cohen şi Hayans au propus o altă ipoteză: formarea ureei se face prin transfer direct, plecînd de la aminoacizi, prin intermediul formării de amoniac, fapt confirmat, se pare de lucrările lui Ratner şi Pappas, Hiss şi Rittenberg.

Ceea ce se cunoaşte însă precis, este faptul că 100 g proteine catabolizate furnizează aproximativ 35 g uree.

În condiţii bazale, fără aport proteic, dar cu un regim cu valoare calorică suficientă, catabolismul azotat furnizează 5 g uree în 24 de ore, pentru ca, în condiţii obişnuite, să ajungă la 10—20 g uree. În condiţii patologice, cu distrucţii tisulare mari se poate ajunge la o producţie de uree de 30—50 g uree pe 24 de ore.

Ureea difuzează aproape omogen în toate lichidele organismului (extracelulare şi celulare) şi, de aceea, concentraţia ei sanguină reflectă concentraţiile tisulare, iar spaţiul de difuziune al ureei coincide cu volumul total al apei organismului.

Graţie izotopilor radioactivi, s-a demonstrat că 20% din capitalul ureic este metabolizat la nivelul intestinului datorită microbilor. Acest metabolism este suprimat de neomicină, care distruge flora microbiană intestinală. Exceptînd această fracţie minimă de uree metabolizată, restul este eliminat din organism.

Principala cale de eliminare a ureei este cea renală, aproximativ 90% din uree se elimină prin urină, iar restul de 10% se elimină pe alte căi excretorii (transpiraţii, secreţii lacrimale, salivă, fecale). Se cunosc scăderi importante ale nivelului ureei sanguine prin provocarea de „crize sudorale" sau de diarei.

Ureea are dublă origine: exogenă (alimentară) şi endogenă. Proteinele alimentare nu sînt direct transformate în uree, ci servesc la constituirea proteinelor tisulare şi la înlocuirea celor care sînt catabolizate. Catabolismul proteic endogen este însă adaptat la aportul de azot exogen. Cert este că azotul excretat este egal cu azotul de origine catabolică, cu alte cuvinte, azotul excretat este egal cu azotul ingerat.

Echilibrul dintre producţia şi eliminarea de uree este reflectat de concentraţia ureei sanguine, care normal se înscrie între 20—50 mg/100 ml. Această valoare poate suferi variaţii în raport cu regimul alimentar, starea de hidratare a organismului, intensitatea catabolismului protidic endogen şi volumul diurezei. Astfel, cu cît regimul alimentar este mai bogat în proteine, cu atît nivelul ureei sanguine este mai crescut. La aceasta se poate adăuga sărăcia în glucide, restricţia de sare şi conţinutul sărac în apă al alimentaţiei, care favorizează creşterea concentraţiei ureei sanguine. Dar conţinutul în proteine al alimentaţiei influenţează şi valoarea funcţională renală: regimul hiperprotidic antrenează

creşterea Cl_{ureic}, în timp ce regimul hipoprotidic îl scade.

Capacitatea ureosecretorie a rinichiului, exprimată prin Cl_{ureic}, este puternic influenţată în condiţiile scăderii diurezei sub 1,5 ml/min. Acest fapt este confirmat de hiperazotemiile care apar ca urmare a oliguriilor prin oligodipsie şi care se corectează foarte rapid prin administrarea de lichide în cantitate suficientă.

În condiţiile IRC nivelul ureei sanguine este sub influenţa aportului proteic alimentar, al diurezei şi al catabolismului azotat. Regimurile fără proteine se însoţesc de alterarea ireversibilă a Cl_{ureic} şi de creşterea progresivă a retenţiei azotate, chiar dacă într-o primă etapă se obţine reducerea acesteia; de asemenea, reducerea aportului de lichide antrenează oliguria şi consecutiv creşterea retenţiei azotate.

În IRC nivelul ureei sanguine depinde foarte mult de ureogeneza endogenă, rezultată din catabolismul protidic, care se adaugă zilnic la capitalul ureic al organismului. Dacă este uşor de calculat aportul ureic exogen, cunoscînd raţia de proteine ingerate zilnic, lucrurile sînt ceva mai complicate cînd este vorba de a calcula fracţia de uree endogenă.

Pentru calculul ureei endogene este nevoie de o supraveghere de cel puţin 24 de ore, determinîndu-se ureea plasmatică, iniţial şi la sfîrşitul perioadei de cercetare, cantitatea de proteine ingerate, ureea excretată pe 24 de ore şi greutatea subiectului respectiv. Calculul se face introducînd datele obţinute în următoarea formulă:

$$\text{Uree endogenă} = 0{,}6 \cdot X(P_2 - P_1) + E - \frac{A}{3}$$

în care:

0,6 = reprezintă de fapt 60% apă din greutatea bolnavului (apa totală),
X = greutatea individului,
P_2 = ureea plasmatică iniţial,
P_1 = ureea plasmatică la sfîrşit,
E = ureea excretată,
A = proteine ingerate.

Se împarte la 3 pentru că 100 g proteine furnizează 35 g uree.

Formula de mai sus poate fi simplificată întrucît $0{,}6 \cdot X \cdot P$ reprezintă capitalul ureic (volumul total de apă x concentraţia ureică în plasmă), iar $\frac{A}{3}$ reprezintă aportul de uree exogen.

Rezultă că formula s-ar putea scrie astfel:

$$\text{Ureea endogenă} = \text{Capital ureic al organismului} + \text{Ureea excretată urinar} - \text{Aportul exogen de uree}$$

Acest calcul trebuie făcut iniţial şi după 24 de ore, diferenţa reprezentînd ureea endogenă, care poate fi pozitivă sau negativă. În acest mod putem să apreciem dacă organismul se află în fază catabolică sau anabolică.

Bazaţi pe cele de mai sus, s-au putut stabili în prezent factorii care influenţează catabolismul proteic. Astfel, inaniţia, traumatismele, intervenţiile chirurgicale, intoxicaţiile, infecţiile, hemoragiile digestive, precum şi administrarea de ACTH, corticoizi şi tiroidă exagerează catabolismul protidic. În schimb, regimul hipercaloric, cu glucide în cantitate suficientă, administrarea de testosteron şi hormon somatotrop diminuă semnificativ catabolismul azotat.

În IRC s-a cercetat sistematic nivelul ureei sanguine corelat cu *clearance*-urile renale. S-a stabilit în acest fel că valoarea de 50 mg/100 ml uree sanguină reprezintă frontiera dintre normal şi patologic. Mai mult, s-au constatat uneori valori crescute ale ureei sanguine, în timp ce rinichiul avea o valoare funcţională normală şi invers. Practica arată că atunci cînd

clearance-urile glomerulare sînt reduse cu 2/3, ureea sanguină apare sigur crescută.

Comparativ cu IRC, în care ureea sanguină crește progresiv în luni și ani de zile și este menținută multă vreme la valori mari, în IRA aceasta crește de la o zi la alta. În asemenea situații, gradul IR nu este apreciat după nivelul sanguin al ureei, care este influențat de aceiași factori menționați anterior, ci mai de grabă după intensitatea excreției de uree.

Din cele prezentate, rezultă că retenția de uree recunoaște două mecanisme: renal și extrarenal.

— Prin mecanism renal ureea poate să crească datorită scăderii filtratului glomerular, creșterii reabsorbției tubulare (uremie de retroresorbție) sau scăderii secreției tubulare a ureei.

— Prin mecanism extrarenal ureea poate să crească consecutiv creșterii aportului proteic care furnizează o cantitate sporită de uree pe care un rinichi insuficient nu o poate elimina, sau a creșterii catabolismului proteic endogen și a tulburărilor electrolitice, în deosebi scăderii clorului. Este cunoscut faptul că scăderea clorului determină așa-zisa *azotemie prin cloropenie* (azotemia extrarenală, prerenală, funcțională, sindromul deshidratare-declorurare, sindromul renal extrarenal Nonnenbruch).

În explicarea azotemiei produsă de cloropenie au fost emise multiple ipoteze:

— cloropenia duce la hipotonie osmotică, iar rinichiul reține ureea pentru a o corecta;

— rinichiul are nevoie pentru a putea elimina ureea de o cloremie normală, altfel apare retenție de uree;

— pierderea clorului duce la leziuni tubulare, cu scăderea secreției de uree;

— cloropenia declanșează stimularea metabolismului proteic;

— cloropenia face să scadă fluxul sanguin renal și, deci, filtratul glomerular, cu scăderea eliminării ureei.

Sindromul renal extrarenal este o boală de transmineralizare sau de demineralizare, care răspunde foarte bine la administrarea de ClNa și hormoni corticosuprarenalieni și care se întîlnește destul de des în: pneumonie, insuficiență corticosuprarenaliană, hemolize acute severe, boli infecțioase grave, intervenții operatorii laborioase, arsuri, intoxicații, hepatite, deshidratări, deperdiții saline consecutive vărsăturilor, diareilor, transpirațiilor exagerate. În toate aceste cazuri se poate găsi scăderea apei, Cl^-, Na^+ și creșterea K^+, Mg^{2+} (exicoză), dar lipsește edemul și hipertensiunea arterială.

Clasic, se admite că ureea nu este toxică și că simptomatologia IRC nu poate fi explicată prin retenția azotată. De altfel, se întîlnesc bolnavi cu IRC care prezintă valori crescute ale ureei, fără a avea o simptomatologie toxică, după cum există alții care la valori relativ mici ale ureei au o simptomatologie foarte zgomotoasă. Totuși unii autori (Grollman) pe baza experiențelor pe animale susțin că ureea cînd atinge un anumit nivel, fixîndu-se pe proteinele tisulare, produce un blocaj al diferitelor sisteme enzimatice, iar în cazul sistemului nervos central ureea difuzează lesne în lichidul cefalorahidian.

Azotul total neproteic, determinat în locul ureei de către autorii anglo-saxoni, are o valoare cuprinsă între 30—40 mg/100 ml și este format din două componente în proporții egale: azotul ureic și azotul rezidual (tabelul XVII).

TABELUL XVII

CONSTITUENȚII AZOTULUI TOTAL NEPROTEIC

		Nivel normal mg/100 ml	la % în N
Azotul total:			
azot ureic 50%		20—40	20
azot neproteic rezidual 50% 30—40 mg/100ml)	Acid uric	2—4	1,2
	Creatinină	0,8—1,2	0,4
	Amoniac	0,1	0,08
	Aminoacizi	50	8
	Polipeptide	50	8
	Indoxil	0,08	—

Determinările comparative ale azotului ureic și ale azotului total neproteic, arată că în IRC azotul ureic este mai sensibil și crește mai precoce decît azotul total neproteic. Acest fapt se explică prin aceea că elementele care compun azotul rezidual sînt afectate mai tardiv în IRC.

Acidul uric (normal 1,5—4,5 mg/100 ml), este un constituent azotat mai puțin fidel decît ureea. La unii bolnavi există uneori discordanțe importante în sensul că acidul uric poate avea valori foarte ridicate, în timp ce Cl_U este normal sau invers. Aceste variații se datorează următoarelor cauze:

— dificultăților tehnice de dozare a acidului uric;

— absenței paralelismului între $Cl_{ac \cdot uric}$ și Cl_U;

— intervenției unor factori extrarenali necunoscuți.

În orice caz în cursul IRC se constată diminuarea excreției acidului uric și creșterea concentrației sale plasmatice. Această retenție poate determina la unii uremici crize de gută, iar faptul că nu apar asemenea crize la toți uremicii, ridică problema unei predispoziții metabolice pentru gută.

În urmă cu cîteva decenii se considera că acidul uric ar fi primul produs de retenție azotată care crește în IRC. Ulterior, s-a constatat că acest fapt este valabil numai în IRC care se însoțesc de scăderea precoce a filtratului glomerular sau de creșterea reabsorbției tubulare.

Creatinina rezultă din degradarea lentă și constantă a fosfocreatinei musculare, la rîndul său formată din glicină, arginină și metionină. Întrucît degradarea fosfocreatinei se face constant, rezultă o eliminare renală zilnică qvasiconstantă de creatinină (comparativ cu producția altor compuși azotați).

Efferiac a stabilit o corespondență între nivelul creatininei serice și numărul de nefroni funcționali (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

CORELAȚIILE DINTRE NIVELUL CREATININEI ȘI NUMĂRUL DE NEFRONI FUNCȚIONALI ÎN IRC (DUPĂ EFFERIAC)

Creatininemia mg/100 ml	Procentul nefronilor funcționali
1,5	50
2	30
3	20
4	15
6	10
8	8
11	5
14	1

Aceasta reprezintă doar o schemă orientativă de apreciere a numărului de nefroni funcționali, mai fidel fiind *clearance*-ul creatininei endogene, care este corelat printr-o relație matematică cu creatininemie (fig. 67).

Creatinina adevărată nu reprezintă decît 75—80% din totalul cromogenilor dozați prin metodele curente. Valoarea sa normală este de 0,8—1,2 mg/100 ml în condițiile unui regim dietetic lipsit de creatinină.

Unii autori acordă o foarte mare importanță creatininei, considerînd-o un test fidel pentru aprecierea capacității funcționale renale, datorită fap-

tului că nivelul său nu depinde, ca acela al ureei, de conținutul în proteine al regimului dietetic. Dar dacă se ține seama că se dozează un grup de cromogeni nu numai creatinina endogenă și că tehnicile de dozare nu sînt foarte precise, atunci importanța dozării creatininei diminuă.

Mai valoroasă este urmărirea $Cl_{cr\ (endogene)}$, care reflectă mai fidel capacitatea funcțională renală, fapt demonstrat prin studiul comparativ al *clearance*-urilor ureei, creatininei, inulinei și al raporturilor dintre acestea în cursul evoluției IRC.

În timp ce creatinina sanguină reprezintă de fapt creatinina adevărată plus un cromogen creatininic, creatinina urinară este pură și de aceea unii autori pun bază pe dozarea excreției sale urinare. Excreția urinară a creatininei depinde însă de aportul proteic, balanța azotată și metabolismul muscular, elemente de care trebuie ținut seama în interpretarea valorilor sanguine și urinare ale creatininei, precum și ale *clearance*-ului creatininei.

— *Amoniacul* (normal 0,1 mg/100 ml) se modifică puțin în cursul IRC.

— *Indicanul*, mai corect *indoxilul*, poate să crească semnificativ în IRC, comparativ cu valoarea sa normală de 0,1 mg/100 ml.

— Produși de putrefacția intestinală, *fenolii* pot să crească în cursul evoluției IRC, la uremici existînd o fracție liberă a fenolilor, în timp ce la subiectul normal ei sînt combinați.

— *Polipeptidele* nu suferă modificări cantitative în cursul IRC, în timp ce *aminoacizii* pot să înregistreze ușoare creșteri nesemnificative în fazele finale ale sindromului.

Analizînd rolul fiecărui element de retenție azotată în determinismul diferitelor manifestări ale IRC, rezultă că nu se poate stabili o corelație între semnele clinice ale uremiei și concentrația plasmatică a ureei, creatininei, ac. uric, guanidinei, fenolilor etc. Dintre produșii azotați menționați, guanidinele (acidul guanidinsuccinic și metilguanidina) au efectele toxice cele mai importante. La cîine creșterea concentrației sanguine o metilguanidinei determină: anemie, anorexie, vărsături, ulcerații gastrice și duodenale, hemoragii, hipertrigliceridemie. La om nu s-au găsit asemenea concentrații sanguine, dar este posibil să aibă loc o acumulare în celule, care să contribuie la producerea tabloului uremic. Este cunoscut de asemenea că acidul guanidinsuccinic alterează funcțiile trombocitare și inhibă sinteza ARN și ADN, mecanism implicat probabil în producerea anemiei renale. Ureea devine toxică atunci cînd depășește 300 mg/100 ml, nivel la care inhibă echipamentele enzimatice neuronale.

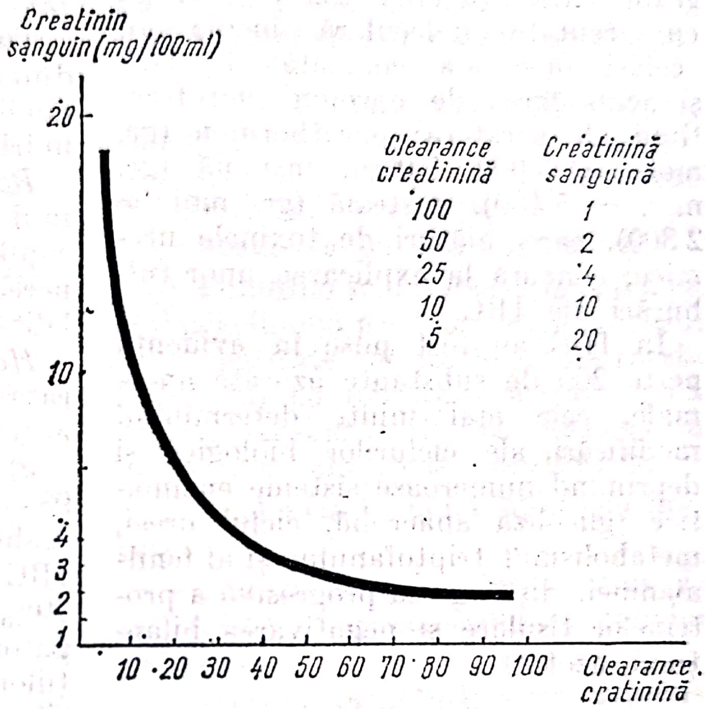


Fig. 67 — Corelația dintre nivelul creatininemiei și *clearance*-ul creatininei (după Efferiac).

În ultima vreme atenția a fost îndreptată spre un grup de substanțe

cu greutate moleculară medie (1 200—3 000) — „molecule medii“ — , care ar fi răspunzătoare în special de manifestările neurologice. Plecînd de la unele cercetări efectuate de Scribner și Babb, s-a demonstrat cromatografic existența unor toxine uremice cu greutate moleculară medie. În același mod s-a constatat în IRC și acumularea de hormoni sau fracțiuni ale acestora: parathormon (gr. mol. = 5 000—7 000), insulină (gr. mol. = 5 400), gastrină (gr. mol. = 2 300), care, alături de toxinele uremice, concură la explicarea unor tulburări ale IRC.

În IRC au fost puse în evidență peste 200 de substanțe azotate anormale, cele mai multe determinînd modificări ale ciclurilor biologice și deprimînd numeroase sisteme enzimatice (glicoliza anaerobă, ciclul ureei, metabolismul triptofanului și al fenilalaninei, distrugerea progresivă a proteinelor tisulare și negativarea bilanțului azotat).

II. Sindromul de tulburare a echilibrului hidro-electrolitic

Tulburările echilibrului hidro-electrolitic pot fi concretizate în dezechilibre volemice, osmolare și electrolitice, strîns legate între ele, tulburarea uneia antrenînd și modificări ale celorlalte. În general, tulburările hidro-electrolitice apar ca o consecință a:

— scăderii filtratului glomerular, care duce la creșterea în ser a produșilor de retenție azotată, aromatici, a fosfaților, sulfaților, scăderea Ca^{2+} și, în final, acidoză metabolică;

— reducerii capacității tubulare de secreție a NH_3 și H^+, care obligă la folosirea bazelor puternice (Na^+, K^+, Ca^{2+}) pentru neutralizarea anionilor nevolatili eliminați prin urină (sulfați, fosfați);

— scăderii Tm pentru substanțele secretate și reabsorbite (de exemplu Tm_{PAH} și Tm_G);

— tulburării echilibrului glomerulo-tubular cu scăderea reabsorbției ureei, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, fosfaților și a acidului uric pentru fiecare nefron.

A. *Tulburările homeostaziei apei și sodiului*

Tulburările homeostaziei apei și sodiului sînt analizate împreună, întrucît modificările volemiei și ale echilibrului hidric depind de variațiile sodiului.

Repartiția apei și a Na^+ în organismul normal este prezentată detaliat în capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului“.

Homeostazia Na^+ în IRC este tulburată ca urmare a pierderilor de Na^+ sau a retențiilor de Na^+.

a) Pierderile renale de Na^+. Normal 98—99% din Na^+ filtrat glomerular se reabsoarbe tubular, în timp ce în IRC reabsorbția ionului scade la 60—70%. Aceasta presupune pierderi obligatorii de Na^+ și deci pericolul restricțiilor de sare în cursul oricărei nefropatii cronice. Pierderile de sare în IR se explică prin următoarele mecanisme:

— diureza osmotică impusă nefronilor restanți;

— tulburări în repartiția sodiului;

— alterări morfologice ale tubilor, care nu mai răspund adecvat la acțiunea mineralocorticoizilor;

— scurtarea timpului de contact al urinii cu celulele tubulare.

În unele nefropatii interstițiale, alterările tubulare sînt atît de importante încît se ajunge la o adevărată „nefrită care pierde sare“ („*salt losing nephritis*“), în care se excretă 20—60% din Na^+ filtrat.

În general, pierderile de Na^+ sînt mai mari în IRC cu diureză osmotică, în nefritele interstițiale, rinichii polichistici, după înlăturarea de obstacole urinare și chiar în hipertensiunea arterială. Reabsorbția tubulară de Na^+ este tulburată de acidoză, cînd în locul secreției de amoniac și H^+, se elimină Na^+ și alți cationi (K^+, Ca^{2+}). Această

tulburare este manifestată îndeosebi în bolile renale cu afectare tubulară.

Dar ca urmare a permeabilității celulare din IRC are loc și trecerea Na^+ din spațiul extracelular în celule. Acest fapt a fost constatat în special în eritrocite, care conțin mai mult Na^+ și mai puțin K^+.

Pierderea excesivă de Na^+ poate atrage o serie de tulburări:

— deshidratarea extracelulară cu hiperhidratare celulară determină scăderea volumului plasmatic cu excitarea volumreceptorilor, stimularea secreției de aldosteron, creșterea retenției de Na^+, oligurie și, deci, retenție azotată;

— pierderea de Na^+ presupune un grad de insuficiență corticosuprarenaliană și, deci, hipotensiune arterială cu reducerea fluxului sanguin renal, scăderea filtrării glomerulare, oligurie și creșterea retenției azotate;

— hiponatremia alterează membrana celulară și consecutiv are loc o transmineralizare.

b) *Retențiile renale de Na^+* în IRC se realizează prin următoarele mecanisme, diferite în raport cu tipul de nefropatie:

— scăderea filtratului glomerular și deci retenție de Na^+;

— secreția crescută de aldosteron cu retroresorbție tubulară de Na^+; hiperaldosteronismul singur nu poate explica edemele, deci, retenția de Na^+, deoarece:

1) administrarea de aldosteron nu determină retenție sodată durabilă;

2) inhibitorii aldosteronului provoacă inconstant criză diuretică;

3) nu există paralelism între hiperaldosteronism și defectul excreției sodate;

— intervenția unei insuficiențe cardiace cu reducerea debitului cardiac, a fluxului sanguin renal și implicit a filtrării glomerulare (dezechilibrare glomerulo-tubulară, tubii suferind mai puțin);

— existența unui obstacol urinar duce la hiperpresiune în căile excretorii și implicit la diminuarea excreției sodate.

Homeostazia apei este tulburată în IRC și ca urmare se instalează oligoanurii sau poliurii.

a) Oligoanuriile recunosc drept cauze:

— tulburări funcționale circulatorii, colaps;

— leziuni renale parenchimatoase definitive sau reversibile;

— obstacole pe căile excretorii.

b) Poliuriile se datorează faptului că rinichii elimină produșii de metabolism cu o cantitate sporită de urină (peste 2 000 ml) cu densitate scăzută (sub 1 018), reușind astfel să mențină în limite normale toate constantele.

Normal există două tipuri de diureză:

— diureza apoasă, care depinde de aportul de apă și controlul hormonului antidiuretic;

— diureza osmotică, care depinde de încărcătura osmotică a filtratului glomerular.

În raport cu aportul de lichide și încărcătura osmotică, diureza prezintă variații considerabile, densitatea urinară fiind cuprinsă între 1 001 și 1 040, iar osmolalitatea între 50 și 1 300 mOsm. Această suplețe este alterată în cursul IRC.

Pentru explicarea poliuriei din IRC au fost emise multiple ipoteze, care au fost prezentate la fiziopatologia stadiilor evolutive ale IRC. În afara ipotezelor menționate anterior, unii autori atribuie poliuria acțiunii diuretice a metilguanidinei care crește în IRC. Este cunoscut faptul că în pielonefrită, hipercalcemie, nefropatie obstructivă, sindrom Sjögren și amiloidoză apare poliurie, datorită modificărilor structurale din medulară, modificărilor în distribuția fluxului sanguin renal și creșterii încărcăturii osmotice/nefron. Toate acestea duc

la scăderea capacităţii de concentrare a tubilor.

Fără îndoială, că la producerea diferitelor dezechilibre, contribuie nu numai pierderile sau retenţiile renale de Na^+, ci şi alţi factori extrarenali.

Sindroamele dezechilibrului hidric.

I. *Hiperhidratarea extracelulară (sindromul edematos)*, consecinţă a retenţiei de Na^+, este foarte rară în IRC, apărînd numai în caz de supraîncărcare salină alimentară sau cînd există insuficienţă cardiacă. În nefropatiile cronice, datorită defectului de excreţie a Na^+, ionul se acumulează împreună cu apa în spaţiile extracelulare. Cu ajutorul Na^+ radioactiv, s-a dovedit că edemul apărea cînd Na^+ schimbabil creştea cu 20%.

În afara defectului de excreţie a Na^+ în patogenia edemului renal mai intervin şi alţi factori: hiperaldosteronismul secundar declanşat de diminuarea volumului plasmatic circulant, creşterea presiunii venoase şi scăderea presiunii oncotice (a se vedea şi capitolul „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului").

Hiperhidratarea extracelulară se manifestă clinic diferit în raport de cantitatea de lichid reţinut. Astfel, la o retenţie de 2—3 l de lichid apare *preedemul*, care se evidenţiază prin creşterea în greutate şi uneori printr-o uşoară creştere a valorilor tensionale, iar dacă miocardul nu este indemn, pot apare şi fenomene de insuficienţă ventriculară stîngă. În condiţiile retenţiei a peste 4—5 l, apare *edemul* clinic manifest, îndeosebi la nivelul maleolelor şi feţei. Concomitent cu edemul subcutanat, pot să apară epanşamente în seroase (pleură, pericard, peritoneu, vaginală testiculară). Treptat edemul se generalizează, constituind *anasarca*, cînd greutatea poate să crească cu 5—20 kg şi mai mult. În această fază, poate să apară *edemul visceral*, care se exprimă în diferite moduri (edem pulmonar, cerebral sau chiar glotic).

Lichidul de edem este un transsudat, cu reacţia Rivalta negativă şi cu un conţinut în proteine sub 10 g‰. Determinarea spaţiului de difuziune a manitolului, hiposulfitului de Na, Na^+ marcat etc. arată creşterea acestuia, în special pe seama spaţiului interstiţial, în compartimentul plasmatic apar semne de hemodiluţie (diminuarea densităţii, a proteinemiei şi a hematocritului), iar Na^+ plasmatic apare normal sau scăzut.

II. *Deshidratarea extracelulară* apare ca o consecinţă a pierderilor urinare de Na^+ din aşa-zisele „nefrite care pierd sare", nefrita tubulară acută în stadiul reluării diurezei şi oricare IRC poliurică. De asemenea, ea poate să apară şi ca rezultat al regimurilor fără sare şi al utilizării exagerate a diureticelor.

Manifestările clinice constau în: astenie asemănătoare celei din boala Addison, simptom precoce şi foarte constant, absenţa setei, element important de diferenţiere faţă de deshidratarea celulară, uscăciunea tegumentelor, semnul pliului cutanat prezent, ochii excavaţi cu cearcăne, tendinţă la colaps vascular, mai ales în ortostatism, tahicardie moderată, hipotensiune arterială, uneori pînă la stări sincopale etc.

Examenele de laborator evidenţiază:

a) semne de hemoconcentrare: hematocritul, numărul de eritrocite, proteinele, viscozitatea şi densitatea plasmei sînt crescute, reflectînd pierderea de apă din sectorul vascular (nu şi din cel interstiţial);

b) Cl^- şi Na^+ plasmatic sînt normale sau uşor scăzute;

c) ureea sanguină este crescută de cele mai multe ori — azotemie prin lipsă de sare —, traducînd de fapt un grad de insuficienţă renală funcţională consecutivă deshidratării;

d) eliminările urinare de Na^+ sînt variabile: dacă pierderile de Na^+ se fac pe cale intestinală sau prin transpirații Na^+ urinar este absent, iar dacă pierderile se fac pe cale renală Na^+ urinar este crescut. În ultima situație se ia în discuție fie o insuficiență suprarenaliană, fie o „nefrită care pierde sare";

e) determinarea spațiului de difuziune a tiocianatului de Na sau al inulinei arată de obicei diminuări cu 30%, față de valorile nrmale.

III. *Deshidratarea celulară* este datorată pierderilor hidrice fără deperdiții simultane de Na^+. În acest fel crește presiunea osmotică eficace a mediului extracelular, cu consecința sa — deshidratarea celulară.

Deshidratarea celulară apare în următoarele circumstanțe etiologice:

— boli renale cu urini abundente și concentrație în sare scăzută (orice IRC, nefropatii prin depleție potasică sau hipercalcemie), dar și în asemenea situații deshidratarea celulară este rară, datorită ingestiei crescute de lichide provocată de setea vie;

— hidratare insuficientă a bolnavilor renali cronici datorită obnubilării și a traumatizaților și operaților hrăniți artificial cu aport de lichide insuficient;

— poliurii osmotice prin mobilizarea crescută de uree secundare eliberării căii excretorii;

— boli intercurente febrile cu catabolism azotat crescut și transpirații abundente;

— administrarea unor soluții saline hipertone la bolnavi cu insuficiență renală.

Deshidratarea celulară se manifestă prin semne digestive, nervoase, respiratorii și generale.

— Semnele digestive: sete imperioasă, asociată cu uscăciunea mucoaselor bucofaringiene, anorexie, uneori disfagie.

— Semnele nervoase, polimorfe și de intensități variabile, constau în: tulburări de comportament, somnolență alternînd cu agitație, crampe și tresăriri musculare, alteori psihoză acută (torpoare alternînd cu faze de agitație, halucinații și confuzie mintală) mergînd pînă la comă, cu sau fără crize comițiale. Uneori, după corectarea deshidratării pot persista sechele neurologice, în raport cu existența focarelor hemoragice cerebrale sau meningee.

— Respirator frapează respirația de tip Cheyne-Stockes, care nu are o explicație.

— Semnele generale: tentă cenușie a tegumentelor, globii oculari înfundați și hipotoni, febră, fără semne de infecție, care cedează odată cu corectarea deshidratării celulare, uneori leucocitoză moderată fără polinucleoză, scădere ponderală importantă, justificată de faptul că 50% din greutatea corporală o formează sectorul hidric. Pulsul, tensiunea arterială și diureza rămîn nemodificate.

— Biologic, se evidențiază creșterea presiunii osmotice, scăderea punctului crioscopic sub —0,58°, scăderea rezistivității electrice sub $67/cm^2$ la 37°, iar ionograma arată o hiperelectrolitemie ($Na^+ > 145$ mEq/l).

IV. *Hiperhidratarea celulară* este consecința hipotoniei osmotice eficace, produsă fie de retenția de apă, fie de deperdiția de sare.

Retenția de apă, independentă de retenția de sare, se observă în cursul IRC în faza oligoanurică, cînd s-a administrat apă fără un control riguros. La aceasta se adaugă apa endogenă, rezultată pe de o parte din distrucția țesuturilor, iar pe de altă parte din oxidarea glucidelor, lipidelor și protidelor. Această masă de apă determină scăderea presiunii osmotice eficace.

Pierderea de Na^+ apare în IRC unde există o pierdere obligatorie urinară, care se poate agrava consecutiv restricției ingestiei de Na^+, sau cînd există leziuni tubulare nete (nefropatii interstițiale, rinichi polichistici etc.).

Manifestările clinice cele mai importante sînt digestive, nervoase și generale.

— Tulburările digestive: anorexia, cel mai precoce simptom, este totală, inclusiv pentru băuturi și se agravează progresiv, ajungînd la grețuri permanente și vomismente. Odată cu apariția vărsăturilor, se pierd săruri și situația se agravează, creindu-se un cerc vicios. Limba și mucoasa bucofaringiană rămîn umede, iar dacă din cauza polipneei și a gurii deschise se usucă, rămîn umede fața inferioară a limbii și șanțul linguo-gingival.

— Manifestările nervoase se eșalonează în raport cu gravitatea hiperhidratării: crampe musculare, nevralgii diferite, cefalee, tulburări psihice, convulsii și comă. Crampele musculare și nevralgiile sînt foarte precoce. Cefaleea este surdă și mai ales frontală. Pot apare modificări de caracter, confuzie mintală și chiar psihoză acută. Convulsiile și coma sînt manifestări foarte grave. Fundul de ochi poate să arate o ștergere, a papilei, iar EEG anomalii de traseu.

— Semnele generale: astenia apare precoce, temperatura este normală, diureza diminuată (oligurie discretă).

— Biologic se constată creșterea volumului de apă celulară, apreciată prin diferența ce rezultă din determinarea apei totale și apei extracelulare, scăderea presiunii osmotice eficace a plasmei sanguine (presiunea osmotică totală minus presiunea osmotică care revine ureei) și scăderea globală a electroliților, îndeosebi a Na^+ plasmatic, care poate fi cuprins între 115—135 mEq/l.

V. *Dezechilibrele hidrice complexe.* În practică sindroamele prezentate pot exista izolat sau se pot combina, rezultînd de obicei alte 4 sindroame: 1. Hiperhidratarea globală; 2. Deshidratarea globală. 3. Hiperhidratarea extracelulară cu deshidratare celulară. 4. Deshidratarea extracelulară cu hiperhidratare celulară.

1. *Hiperhidratarea globală* (intoxicația cu apă) se întîlnește mai frecvent în 3 circumstanțe patologice:

a) anurii cu aport hidric și salin necontrolat, abuziv;

b) glomerulonefrite difuze acute cu edeme, la care s-au administrat lichide pentru creșterea diurezei;

c) insuficiența renală cronică asociată cu edeme de origine circulatorie.

Manifestările clinice și biologice constau în asocierea semnelor de hiperhidratare extracelulară (edem, hemodiluție) cu cele de hiperhidratare celulară (grețuri, vărsături, semne nervoase, hiponatremie). Acest complex de manifestări a fost denumit intoxicație cu apă.

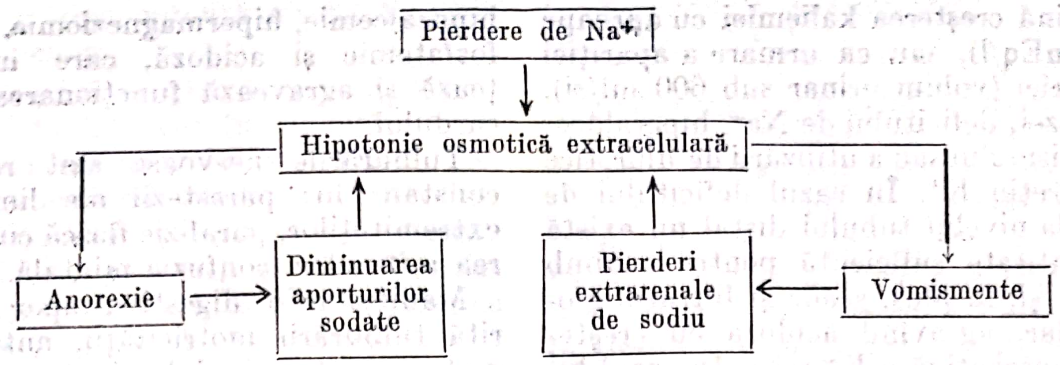
2. *Deshidratarea globală* se întîlnește des în cursul nefropatiilor, ca urmare a pierderilor considerabile concomitente de apă și sare, dar poate să apară și în condiții de comă diabetică, ictus apoplectic, pneumonie a bătrînului etc.

Manifestările clinice și biologice grupează sindromul deshidratării extracelulare (astenie, piele zbîrcită, hipotensiune arterială cu tendință la colaps, hemoconcentrare) cu acela al deshidratării celulare (sete intensă, uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, febră, creșterea presiunii osmotice eficace a plasmei).

3. *Hiperhidratarea extracelulară cu deshidratare celulară* apare la bolnavii edematoși supuși unei restricții hidrice abuzive.

Clinic se evidențiază prin prezența edemelor asociate cu limbă roșie, piele uscată și sete intensă, iar biologic prin creșterea presiunii osmotice eficace.

4. *Deshidratarea extracelulară cu hiperhidratare celulară* apare în condițiile pierderilor cronice de sare sau după restricții abuzive de sare în insuficiența renală cronică. Pierderea cronică de sodiu determină și agravează hipotonia osmotică extracelulară.



Manifestările clinice și biologice constau din semnele hiperhidratării celulare (grețuri și vărsături, cefalee, hipotonie osmotică) și acelea ale deshidratării extracelulare (piele zbîrcită, hipotensiune arterială, hemoconcentrare, diminuarea volumului plasmatic și al lichidelor interstițiale). În cursul evoluției există riscul colapsului grav, ca o consecință a deshidratării celulare, precum și a convulsiilor și comei datorită hiperhidratării celulare.

În concluzie, *deshidratările* sînt cel mai frecvent prezente în IRC, datorită mai multor factori:

a) dezechilibrului glomerulo-tubular, filtrarea glomerulară fiind mai mare decît capacitatea tubulară de reabsorbție;

b) diurezei osmotice, instalată ca o consecință a reducerii numărului de nefroni și, deci, a creșterii concentrației substanțelor osmotic active în filtratul glomerular;

c) alterării schimburilor ionice tubulare, în special ale Na^+, care antrenează pierderi obligatorii de apă;

d) lipsei de răspuns tubular la ADH. Dealtfel, anterior s-a văzut că IRC evoluează foarte multă vreme cu poliurie.

Hiperhidratarea apare în IRC numai în condițiile existenței unui sindrom nefrotic sau cu ocazia apariției insuficienței cardiace.

În ceea ce privește sodiul, s-a putut vedea că situația cea mai frecventă o reprezintă pierderile de Na^+, cu toate consecințele fiziopatologice.

B. *Tulburările homeostaziei potasiului (K^+)*

Repartiția K^+ în organismul normal: potasiul este ionul prin excelență intracelular, în plasmă și lichidele interstițiale concentrația sa fiind de 5 mEq/l, (1,4% din capital potasic), iar în apa intracelulară de 60—80 mEq/l.

Variațiile kaliemiei pot ține de capitalul potasic al organismului, dar există și variații independente de acesta. Cercetările relative la raportul dintre capitalul potasic și kaliemie, au arătat că modificări de 150—200 mEq ale capitalului global potasic determină creșterea sau diminuarea kaliemiei doar cu 1 mEq la litru plasmă.

Nivelul kaliemiei nu reflectă însă situația reală a capitalului potasic, ținînd seama de deplasările posibile ale ionului din celule către mediul extracelular și invers. Astfel, se cunoaște că acidoza, hipoxia, suferințele celulare și hiperhidratările celulare deplasează K^+ către mediul extracelular. În schimb, alcaloza, hipernatremia și supraîncărcarea cu glucoză duc la scăderea kaliemiei prin intrarea K^+ în celule.

Kaliemia în IRC se poate modifica în sensul hiper-sau al hipokaliemiei.

a) *Hiperkaliemia în IRC* apare în special în fazele terminale ale sindromului. Kaliemia se menține multă vreme în limite normale în IRC, datorită posibilității de eliminare renală prin secreția tubulară. Hiperkaliemia apare în condițiile unui aport alimentar crescut (1 mEq K^+ /kg corp de-

termină creşterea kaliemiei cu aproape 3,5 mEq/l), sau ca urmare a apariţiei oliguriei (volum urinar sub 600 ml/zi), acidozei, deficitului de Na^+, hiperaldosteronismului sau a utilizării de diuretice care reţin K^+. În cazul deficitului de Na^+ la nivelul tubului distal nu există o cantitate suficientă pentru schimb cu K^+ şi, în plus, scade şi filtratul glomerular, agravînd acidoza cu creşterea consecutivă a K^+ seric. În cazul hiperaldosteronismului, indiferent de cauza acestuia, secreţia de K^+ scade, iar în IRC nu există o creştere a aldosteronului aşa cum s-a crezut iniţial. Reasorbţia K^+ la nivelul tubilor nu este strict legată de reabsorbţia Na^+ sau competitivă cu H^+, cum s-a crezut, ea este condiţionată în schimb de conţinutul în K^+ al celulelor tubulare distale. Eliminarea crescută de K^+ în IRC, independentă de aldosteron, este determinată de creşterea activităţii Na^+/K^+ ATP-azei peritubulare. Acidoza duce la ieşirea K^+ din celulă (tulburare funcţioală care nu poate fi corectată prin aport de K^+), la o scădere a pH cu 0,1, K^+ seric creşte cu 0,4—1,2 mEq/l. Cercetările recente au demonstrat scăderea K^+ în leucocite şi muşchi, tulburare corijabilă prin hemodializă.

Manifestările cele mai importante ale hiperkaliemiei sînt cele cardiace, care se evidenţiază clinic prin asurzirea zgomotelor cardiace, bradicardie, aritmii diferite, scăderea presiunii sanguine mergînd pînă la colaps vascular periferic. Electrocardiografic, în raport cu nivelul hiperkaliemiei, apar următoarele modificări: unda T cu voltaj crescut, amplă, ascuţită, simetrică, intervalul P—R alungit, complexul QRS lărgit, undele P şi R cu amplitudine scăzută, unda S devine mai profundă, realizînd imaginea unui bloc de ramură. În faze avansate poate să apară fibrilaţie ventriculară şi inima să se oprească în sistolă.

Hiperkaliemia din IRC se asociază obişnuit cu alte tulburări humorale: hipocalcemie, hipermagneziemie, hiperfosfatemie şi acidoză, care influenţează şi agravează funcţionarea miocardului.

Tulburările nervoase sînt rare şi constau: în: parestezii ale limbii şi extremităţilor, paralizie flască cu abolirea reflexelor, confuzie mintală.

Manifestările digestive apar datorită tulburării motricităţii, antrenînd greţuri şi dureri abdominale.

b) *Hipokaliemia în IRC* apare constant datorită pierderilor de K^+ şi, doar excepţional, este consecinţa tulburărilor de repartiţie a K^+.

Pierderile de K^+ se realizează cel mai frecvent pe cale digestivă (diaree sau vărsături) şi mai rar pe cale renală. În condiţiile pierderilor digestive de K^+, se găseşte o kaliemie foarte scăzută (sub 5 mEq/l) şi invers, cînd pierderea are loc pe cale urinară, se va găsi o kaliurie care depăşeşte 20 mEq/24 ore, în contrast cu hipokaliemia.

Condiţiile etiologice în care se produce hipokaliemia sînt:

— *Nefropatiile tubulare cronice* de tipul sindromului Fanconi şi acidozei tubulare hipercloremice, în care se pierde constant K^+ din cauză că rinichiul fiind incapabil să elimine urini acide, K^+ este schimbat contra Na^+ reabsorbit, datorită cantităţi insuficiente de H^+ eliminaţi de celulele tubulare.

— *Insuficienţa renală cronică*, în care hipokaliemia apare în special în faza poliurică, de obicei pierderile de K^+ fiind compensate prin aport alimentar şi astfel menţinîndu-se un echilibru.

— *Nefrita care pierde K^+* se însoţeşte de fugă urinară de K^+ cu alcaloză metabolică şi hipokaliemie. Conn a arătat că pierderea de potasiu are drept cauză, fie un hiperaldosteronism primar, fie un hiperaldosteronism secundar. De aici rezultă că toate circumstanţele etiologice care determină hiperaldosteronism, se însoţesc de pierderi de K^+.

— *Ridicarea unui obstacol urinar* antrenează o diureză abundentă cu

pierdere concomitentă de K^+ şi, deci, hipokaliemie.

— *Pierderile digestive de potasiu* provocate de folosirea îndelungată a laxativelor mai ales de către femei, creînd o adevărată boală a laxativelor.

— *Folosirea abuzivă a diureticelor*, acidocetoza diabetică şi hipercorticismele sînt alte circumstanţe etiologice care se însoţesc de hipokaliemie.

Manifestările clinice ale hipokaliemiei sînt musculare, digestive şi cardio-vasculare.

— Manifestările musculare sînt de intensităţi diferite, de la astenie cu hipotonie musculară pînă la paralizii flasce, însoţite de diminuarea sau chiar dispariţia reflexelor tendinoase. Iniţial sînt prinşi muşchii membrelor, apoi cei ai trunchiului, ducînd chiar la paralizia respiratorie.

— Digestiv poate să apară un ileus paralitic cu distensie gastrică prin pareza musculaturii netede.

— Manifestările cardiace pot fi evidenţiate cel mai precoce şi mai pregnant prin ECG, clasic fiind caracterizate prin triada: turtirea segmentului S-T, turtirea undei T (izoelectrică sau difazică), apariţia undei U cu voltaj crescut, mai evidentă în V_2, V_3, V_4 şi în D_1, D_2, AVL în coordonate orizontalizate şi în D_1, D_2 şi AVF în coordonate verticalizate. În general, intervalul Q-T nu este mărit. Manifestările clinice constau în: dilataţie cardiacă, suflu sistolic endoapexian, scăderea TA, mai ales diastolică, aritmii, iar cînd hipokaliemia este severă se produce stop cardiac în diastolă.

Asemănător hiperkaliemiei, hipokaliemia se însoţeşte şi de alte tulburări humorale, care influenţează ECG şi implicit funcţionarea pompei cardiace.

— Hipokaliemia determină leziuni renale (rinichiul kaliopenic), care agravează tulburările menţionate (a se vedea „Reabsorbţia K^+").

C. *Tulburările homeostaziei calciului (Ca^{2+})*

Homeostazia calciului. Alimentaţia obişnuită realizează un aport zilnic de 800— 1 000 mg calciu, 1 100 mg fosfaţi şi 100—300 U.I. vitamina D. În porţiunea proximală a intestinului subţire are loc absorbţia activă a Ca^{2+} sub controlul 1,25-$(OH)_2D_3$ în timp ce în porţiunea distală calciul se absoarbe pasiv, aceasta depinzînd de gradientul de concentraţie al Ca^{2+} între conţinutul intestinal şi lichidul tisular.

Producţia renală de 1,25-$(OH)_2D_3$ depinde de concentraţia sanguină a calciului, fosfaţilor şi PTH. În intestin se absorb 350 mg calciu, dar 150 mg se excretă din nou, ceea ce înseamnă că absorbţia renală este de 200 mg calciu/zi. Absorbţia respectivă duce la creşterea concentraţiei sanguine a calciului, care provoacă o secreţie de calcitonină ce normalizează rapid calcemia. Este de reţinut faptul că alimentaţia, prin calciul ingerat, stimulează secreţia de gastrină şi pancreozimină, ceea ce determină hipersecreţia de calcitonină (CT), care împiedică creşterea prea mare a calcemiei postprandial.

La nivelul osului se fixează şi se eliberează zilnic aproximativ 450 mg calciu, graţie unei suprafeţe osoase de aproximativ 1 300 cm^2. La acest nivel acţionează vitamina D şi calcitonina cu rol de fixare şi PTH cu rol de mobilizare a calciului. Din calciul filtrat glomerular, 98—99% se reabsoarbe activ tubular sub influenţa PTH, limitat probabil de un T_m. În acelaşi loc se reabsorb fosfaţii, limitat tot de un T_m. Întrucît la nivelul intestinului nu există un mecanism de reglare a fosfaţilor, fosfatemia este în funcţie de reabsorbţia lor la nivelul rinichilor. Graţie proceselor de mai sus, eliminarea zilnică intestinală de calciu este de 800 mg, iar cea urinară de 150—300 mg.

În IRC există constant tulburări ale metabolismului Ca^{2+}, exprimate îndeosebi prin hipocalcemie și hipocalciurie sub 40—50 mg/24 ore. Existența unei hipercalciurii în IRC atestă prezența unei tubulopatii cronice, după cum existența unei IRC asociată cu hipercalcemie obligă la cercetarea următorilor factori etiologici: hiperparatiroidie, intoxicații cu vitamina D_2, sarcoidoză, alcaloză hipercalcemică de origine digestivă tip Burnett, mielom multiplu, neoplasme difuze etc. În aceste cazuri, IRC este consecința și nu cauza hipercalcemiei, ceea ce are o valoare semiologică deosebită.

În IRC, calcemia oscilează între 70—50 mg/l, iar în uremia acută, calciul plasmatic scade rapid sub 60 mg/l, probabil datorită sechestrării sale în țesutul osos, lumenul intestinal sau țesuturile moi.

Hipocalcemia se manifestă prin tulburări neuromusculare, exprimate prin crampe, secuse musculare, algii parestezice și vomismente. Deși, hipocalcemia este uneori importantă, nu se produce tetanie și nici semne clinice de hiperexcitabilitate neuromusculară (Chvostek, Trousseau etc.), atît din cauză că nu scade calciul ionizat, cît și pentru că nu se modifică raportul ionic Szent György, de care depinde excitabilitatea neuromusculară:

$$\frac{Na^{+} \cdot K^{+} \cdot OH^{-}}{Ca^{2+} \cdot Mg^{2+} \cdot H^{+}}.$$

Hipocalcemia se exprimă pe ECG prin alungirea intervalului Q-T și îndeosebi a segmentului S-T, EMG nu prezintă modificări, iar EEG înregistrează modificări în raport cu gradul hipo-sau hipercalcemiei, fără valoare practică.

În IRC hipocalcemia este compensată prin hipermagneziemie și acidoză, dovadă fiind apariția crizelor tetanice sau epileptice, cînd se corectează brusc acidoza fără a corecta și hipocalcemia.

Hipocalcemia din IRC se datorează tulburărilor absorbției intestinale a calciului. Pe măsura distrugerii rinichilor, nu se mai hidroxilează vitamina D, iar produsul $1,25-(OH_2)D_3$ este în mod normal factorul principal care controlează absorbția intestinală a Ca^{2+}. Cea mai bună dovadă a lipsei de absorbție intestinală a calciului o constituie creșterea acestuia în fecale.

D. *Tulburările homeostaziei fosfaților*

Strîns legate de metabolismul calciului sînt modificările fosforului. Indiferent de forma clinică a IRC, există constant tulburări ale metabolismului fosfaților, cel mai frecvent manifestate prin *hiperfosfatemie*.

În IRA, fosfatemia este cuprinsă între 50—100 mg/l, iar în IRC aceasta crește semnificativ cînd filtratul glomerular scade sub 30 ml/min. Raportul $\frac{\text{Cl fosfați}}{\text{Cl creatinină}}$ crește pe măsură ce IR progresează, ajungînd la unitate în condițiile în care filtrarea glomerulară este sub 10 ml/min. În asemenea condiții, reabsorbția tubulară de fosfați este nulă, datorită diurezei osmotice, leziunilor tubulare și hipersecreției paratiroidiene.

Nu s-a putut stabili nici o relație între retenția azotată și fosfatemie și nici între fosfatemie și nivelul calcemiei sau acidozei în IRC.

Se pare că există tulburarea absorbției intestinale a fosfatului ca și a calciului.

În stadiul actual, nu se poate atribui vreun semn specific hiperfosfatemiei din IRC, afară, poate, de alterările osoase.

În cazul nefropatiilor tubulare, congenitale sau dobîndite, se poate evidenția o hiperfosfaturie datorită tulburării sistemelor enzimatice specializate în reabsorbția fosfaților.

În aceste situații este necesar însă a exclude intervenția unui hiperparatiroidism sau o altă dereglare metabolică.

Tulburarea metabolismului fosfocalcic se exprimă:

— Clinic prin osteodistrofie renală (osteomalacie latentă, osteoclazie cu fibroză, forme mixte, osteoscleroză), calcificări metastatice (pseudogută calcică, hiperemie conjunctivală, prurit cutanat) și polidipsie, poliurie cu nicturie.

— Biologic prin absorbție intestinală scăzută a calciului, hipocalcemie cu hipocalciurie, hiperfosfatemie cu hipofosfaturie, fosfataze alcaline scăzute, calciul schimbabil crescut, creșterea parathormonului.

— Radiologic apar modificări caracteristice în raport de forma anatomică pe care o îmbracă osteodistrofia renală.

— Morfologic (biopsie osoasă) pune în evidență leziuni de osteomalacie, osteoclazie sau asocieri.

Dacă IRC apare în perioada de creștere, manifestarea cea mai obișnuită o constituie oprirea creșterii, cu producerea *nanismului renal*. Nanismul renal apare în a doua copilărie, este proporțional, armonios, nu afectează inteligența, pubertatea. Radiografiile osoase arată întîrzierea maturării scheletului.

În concluzie, reducerea masei parenchimului renal antrenează un defect metabolic al vitaminei D, care scade absorbția intestinală a calciului și determină retenția de fosfați. De aici rezultă hipocalcemie și hiperfosfatemie care stimulează paratiroidele, a căror acțiune tinde să compenseze tulburările respective. Echilibrul nu se atinge și se ajunge la un efect al parathormonului asupra osului — osteodistrofia renală. Este foarte posibil să intervină în acest caz calcitonina, care are un timp de înjumătățire foarte crescut la bolnavii cu IRC (vezi „Tulburările endocrine din IRC").

Al doilea mecanism care intervine în tulburările metabolismului fosfocalcic îl constituie scăderea filtratului glomerular (sub 30 ml/min). Aceasta duce la retenția de fosfați (mai ales la cei cu un regim normo- sau hiperproteic), cu hiperfosfatemie și scăderea calciului seric care stimulează paratiroidele, iar descărcarea de parathormon produce scăderea reabsorbției tubulare de fosfați, pierderi mari de fosfați prin urină și normalizarea fosfatului seric.

Acest mecanism intră în joc și se accentuează pe măsură ce scade filtrarea glomerulară. Rezultatul îl constituie hipersecreția de parathormon cu consecințele sale: osteodistrofia renală și metastazele calcice.

E. *Magneziul în IRC* (Mg^{2+}).

Constant în IRC se găsește *hipermagneziemie* peste 2 mEq/l.

Creșterea Mg^{2+} poate agrava sau ameliora unele manifestări clinice sau electrice, fără a necesita o terapie specială. Creșterea Mg^{2+} seric duce la tulburări cerebrale și în special la stări depresive.

Nivelul plasmatic al Mg^{2+} pare să nu fie influențat semnificativ de volumul diurezei și aportul protidic. În orice caz, cînd dintr-o eroare terapeutică se administrează sulfat de Mg intravenos se poate ajunge forțat la rinichi artificial.

Hipomagneziemia de origine renală se întîlnește în cazul pierderilor extrarenale prin vomismente sau diaree.

În IRC are loc pierderea urinară de Mg^{2+}, ceea ce face ca magneziemia să nu crească decît în stadii avansate. S-a găsit un conținut crescut în Mg^{2+} (și Na^{+}) al eritrocitelor.

F. *Clorul în IRC* (Cl^{-})

Clorul urmează pasiv variațiilor natremiei, deși poate în IRC să varieze independent de aceasta.

Hipocloremia pînă la 80—95 mEq/l se întîlneşte în IRC, fiind independentă de natremie sau de pierderile extrarenale. Este posibil să fie vorba de tulburări de repartiţia a Cl^- în organism, dar cînd hipocloremia este severă, există probabil pierderi extrarenale. Hipocloremia necesită tratament numai dacă se asociază cu alcaloză.

Hipercloremia din IRC are ca substrat existenţa unei nefropatii tubulare congenitale sau dobîndite. În acest caz, se asociază şi evoluează paralel cu acidoza. Mecanismul hipercloremiei constă într-un defect de sinteză al bicarbonaţilor, în absenţa căruia Na^+ reabsorbit ar atrage Cl^- în afara lumenului tubular, acesta fiind cel mai abundent şi filtrant dintre anionii filtratului glomerular. Astfel, deficitul de bicarbonat este substituit prin clor. Hipercloremia se poate întîlni şi în IRC globală produsă de nefrite interstiţiale ascendente, mai ales de cauză urologică. Determinarea simultană a clorului şi acidozei permite a identifica aceste acidoze hipercloremice, a aprecia deficitul tubular, a depista etiologia şi a indica un tratament. Hipercloremia şi acidoza răspund la administrarea bicarbonatului sau citratului de Na, dacă nu există pericole de supraîncărcare cu Na^+.

G. *Sulfaţii în IRC*

Sulfaţii provin din catabolismul protidic şi sînt eliminaţi pe aceleaşi căi ca şi ureea. De aceea, variaţiile sulfatemiei urmează pe cele ale ureei.

Creşterea plasmatică a sulfaţilor determină:

— tulburări ale repartiţiei apei, datorită scăderii cu 5—10 mOsm a presiunii osmotice extracelulare produsă de înlocuirea a 10—20 mEq ioni monovalenţi printr-o cantitate egală de sulfaţi bivalenţi:

— modificări ale echilibrului acido-bazic, datorită înlocuirii bicarbonaţilor cu sulfaţi;

— scăderea absorbţiei intestinale a Ca^{2+}, datorită difuziunii sulfatului în lumenul intestinal, unde s-ar combina cu acesta.

H. *Acizii organici în IRC*

Contrar datelor clasice nu există modificări ale acizilor citric şi α-cetoglutaric.

Cromatograma plasmei a evidenţiat prezenţa acizilor glutaric, adipic, tartric, hipuric în IRC, absenţi la normali.

III. Sindromul de tulburare a echilibrului acido-bazic

În condiţii fiziologice, datorită metabolismului normal, rezultă zilnic 30—60 mEq H^+, pe care un rinichi sănătos îi elimină. Cînd rinichiul este insuficient, aceşti H^+ nu pot fi eliminaţi şi rezultă o acidoză metabolică.

Producerea de H^+ este influenţată de numeroşi factori:

1. Aportul exogen — cantitatea şi natura alimentelor sau medicamentelor ingerate.

2. Producţia endogenă (inaniţie, şoc, hipercatabolism etc.).

3. Pierderile extrarenale, care pot fi acide (vărsături) sau alcaline (diaree).

4. Sistemele tampon plasmatice şi capacitatea sistemului osos şi conjunctiv de a capta anumiţi acizi liberi.

5. Pulmonul, de care depinde sistemul tampon bicarbonaţi-acid carbonic.

6. Rinichiul, care intervine ca organ de bază în reglarea echilibrului acido-bazic prin două componente:

a) filtrarea glomerulară;

b) secreţia tubulară de H^+ şi reabsorbţia de HCO^-, mecanisme graţie

cărora pH sanguin este menţinut constant între 7,35—7,45.

În IRC găsim cel mai frecvent acidoză, alcaloza fiind excepţională şi de cele mai multe ori iatrogenă.

Acidoza

Acidoza care apare în IRC poate fi de două feluri: hipercloremică şi metabolică.

a) Acidoza renală hipercloremică, prezentă în special în unele nefropatii tubulare cronice, este caracterizată prin pH plasmatic între 7,38—7,27, bicarbonaţii sub 15—10 mEq/l, iar Cl^- depăşind 110 mEq/l. Deşi există o acidoză sistemică pH urinilor este neutru sau abia acid (6,5—7), bicarbonaţii crescuţi, iar aciditatea titrabilă şi amoniacul sub valorile normale.

În asemenea situaţii, tulburarea fundamentală constă în incapacitatea rinichilor de a scădea pH urinar, datorită excreţiei insuficiente de protoni. Este cunoscut că pentru un proton excretat se reabsoarbe o moleculă de bicarbonat. Or, în absenţa bicarbonatului pentru fiecare Na^+ reabsorbit se absoarbe un Cl^-, acesta fiind cel mai abundent şi difuzibil din urina tubulară. Deci, tulburarea iniţială ar fi un defect de sinteză a bicarbonaţilor de către celula tubulară; sodiul reabsorbit, privat de anionul bicarbonat, care trebuie să-l însoţească, ar atrage în afara lumenului tubular mai mult Cl^- decît în stare normală.

b) Acidoza metabolică, exprimată prin scăderea pH plasmatic, se însoţeşte de modificări ale anionilor, în primul rînd scăderea bicarbonaţilor, apoi a sulfaţilor, fosfaţilor şi, în sfîrşit, a clorului.

Acidoza din IRC se explică prin două mecanisme: diminuarea filtrării glomerulare şi lezarea funcţiilor tubulare.

— Scăderea filtrării glomerulare influenţează îndeosebi eliminarea sulfaţilor şi fosfaţilor, care sînt filtraţi glomerular. Astfel, există o relaţie directă între diminuarea filtrării glomerulare şi gradul retenţiei sulfaţilor şi fosfaţilor. În cazul cînd retenţia de sulfaţi şi fosfaţi este asociată cu retenţia de Na^+, atunci nu se produc modificări ale pH plasmatic, altfel sulfaţii în exces deplasează bicarbonaţii generînd acidoză. Dacă acidul carbonic nu este scăzut corespunzător printr-o eliminare pulmonară crescută de CO_2, rezultă de asemenea acidoză; în schimb, dacă nu există compensare respiratorie, pH rămîne normal, singura modificare fiind diminuarea bicarbonaţilor.

— Leziunile tubulare constituie principalul factor al acidozei renale datorită insuficienţei excreţiei de H^+.

În general, există tulburări de reabsorbţie a bicarbonaţilor şi deficite ale amoniogenezei. Un criteriu important de apreciere a intensităţii leziunilor tubulare îl constituie cloremia. Întrucît tubii se află în medulară, iar funcţia de acidifiere a urinilor este atributul acestora, se înţelege uşor de ce acidoza este mult mai frecventă în nefropatiile interstiţiale. Acidoza este deosebit de pronunţată în nefropatia ascendentă consecutivă abuşării ureterale în intestin, fiind cu atît mai accentuată cu cît ureterele au fost abuşate mai proximal.

Manifestările clinice ale acidozei constau doar în dispneea *sine materia* cu hiperventilaţie. Tipul cel mai frecvent este respiraţia Küssmaul, fără a avea vreo particularitate datorită originii sale renale.

Acidoza se asociază frecvent cu tulburări ale metabolismului Na^+, K^+ şi Ca^{2+} date de IRC şi accentuate de acidoză.

Bilanţul Na^+ este echilibrat în acidoza renală, chiar dacă aportul este redus la 8—10 mEq/zi. Restricţia de Na^+ este însă greu suportată în condiţiile acidozei hipercloremice, unde există o deperdiţie obligatorie de Na^+

prin urină, legată de pierderea bicarbonaţilor. Acidoza renală se însoţeşte de trecerea K^+ din celule în spaţiile extracelulare generînd hiperkaliemie.

Hipocalcemia cu hipercalciurie apare în acidoza tubulară cronică cu hipercloremie. Calciuria contribuie la agravarea leziunilor renale prezente la bolnavii respectivi. În IRC cu acidoză pronunţată, hipocalcemia şi leziunile osoase sînt mult mai întinse decît la cei cu echilibru acido-bazic păstrat, acidoza contribuind la mobilizarea osoasă a calciului.

Alcaloza

Alcaloza apare foarte rar în insuficienţa renală, de obicei în două circumstanţe:

a) în insuficienţa renală asociată cu pierderi extrarenale de acizi sau aport excesiv de alcaline (vărsături abundente, aspiraţie gastroduodenală sau aport digestiv sau intravenos de substanţe alcaline);

b) în insuficienţa renală asociată cu acidurie selectivă, cînd pierderile de K^+, hipercalcemia şi hipocloremia alterează suplimentar funcţiile renale şi, ca urmare, se instalează acidurie şi, secundar, alcaloză. Este cunoscut faptul că rinichiul normal reacţionează la carenţa de Cl^-, K^+ sau la hipercalcemie printr-o excreţie obligatorie de H^+ şi devine incapabil să elimine o urină alcalină.

IV. Tulburările endocrine

În IRC pot să apară numeroase disfuncţii endocrine, cele mai semnificative şi mai bine studiate fiind tulburările paratiroidiene, tiroidiene, gonadice şi pancreatice.

1. *Hiperparatiroidiile secundare*

Hiperparatiroidiile secundare cele mai importante disfuncţii endocrine prezente în IRC, explică tulburările metabolismului fosfo-calcic. Aceste tulburări uremice nu sînt corectate prin hemodializa cronică, dimpotrivă creşterea duratei de supravieţuire a bolnavului dializat antrenează agravarea lor progresivă.

Au fost emise diferite ipoteze pentru explicarea dezechilibrului fosfo-calcic. Bricker consideră fosforul elementul capital în patogenia hiperparatiroidismului, iar Kleeman pune pe seama acestuia totalitatea manifestărilor clinice şi experimentale.

Punctul de plecare al tulburărilor metabolismului fosfo-calcic îl constituie alterarea progresivă a nefronilor, pe măsura distrugerii rinichilor scăzînd excreţia urinară de calciu. Reabsorbţia tubulară proximală de calciu este independentă de valoarea calcemiei sau a calciuriei. În fazele avansate ale IRC excreţia urinară de calciu este foarte scăzută cu toată existenţa hiperparatiroidismului.

În timp ce excreţia urinară de calciu urmează fidel reducerea filtratului glomerular, excreţia urinară a fosfaţilor rămîne nemodificată pînă ce rata filtrării glomerulare ajunge la 30 ml/minut. Astfel, în condiţiile reducerii numărului de nefroni balanţa fosfatică se menţine normală. Cînd însă filtratul glomerular scade sub 30 ml/min apare reducerea excreţiei fosfaţilor de origine exo-sau endogenă şi concomitent creşte concentraţia lor atît în plasmă, cît şi în muşchii scheletici. O alimentaţie bogată în fosfaţi (peste 700 mg/zi), asociată cu scăderi ale filtratului glomerular sub 30 ml/minut, determină creşterea fosfatemiei peste 6—8 mg/100 ml.

Normal, există o interrelaţie fizico-chimică între concentraţia calciului şi a fosfatului, creşterea uneia fiind urmată de scăderea celuilalt şi invers. Astfel, administrarea de calciu duce la creşterea fosfatemiei prin eliberarea de fosfaţi din celule în mediul extracelular, compensînd cantitatea de fos-

fați fixați în oase. În schimb, la bolnavii cu IRC, administrarea de calciu determină scăderea fosfatemiei, explicată prin aviditatea mare a oaselor pentru fosfați, care nu poate fi compensată prin mobilizarea fosfaților din țesuturile moi.

Tulburările metabolismului fosfocalcic se corelează perfect la bolnavii cu nefropatii cronice cu tulburările metabolismului vitaminei D, deoarece alterarea progresivă a rinichilor determină și tulburări ale vitaminei D.

În condițiile distrugerii parenchimului renal, scade sinteza renală de 1,25-$(OH)_2D_3$ și 1,25-DHEC și implicit scade absorbția intestinală a calciului, scăderea devenind semnificativă atunci cînd filtratul glomerular diminuă sub 30 ml/min. Dar, ținînd seama de rezervele organismului în calciu (1 000 mg în oase și 4 000 mg în țesuturile moi) deficitul de absorbție a calciului și excreția sa sînt nesemnificative în uremia cronică. Absența osteomalaciei la subiecții anefrici este intrigantă și sugerează că 25-OHD_3 poate substitui 1,25-$(OH)_2D_3$ în anumite împrejurări.

Scăderea calciului determină eliberarea crescută de parathormon. La bolnavii dializați cronic, s-au pus în evidență în ser creșteri semnificative ale PTH, hiperparatiroidismul reprezentînd un mecanism compensator pentru reechilibrarea balanței fosfocalcice. Stimularea intensă și repetată a paratiroidelor antrenează cu timpul hiperplazia lor, producîndu-se autonomizarea mecanismelor respective, care are ca urmare apariția de numeroase tulburări, dintre care cele mai importante sînt osteodistrofia renală și metastazele calcice.

Hiperparatiroidismul se intrică cu alterările metabolismului vitaminelor D. Gradul hiperparatiroidismului este în relație directă cu intensitatea și durata hipocalcemiei. Sub acțiunea PTH fosfații sanguini sînt crescuți, datorită lipsei de eliminare tubulară și mobilizării lor crescute din oase.

Hemodializa iterativă normalizează valorile calcemiei plasmatice în condițiile în care baia de dializă conține 3 mEq de calciu/l. La această concentrație nu se produce nici o extracție de calciu din ser. Variațiile calcemiei la dializați sînt inverse față de cele ale fosfatemiei și ale fosfatazei alcaline. Astfel, un aport alimentar crescut de fosfați depășește capacitatea de excreție a rinichiului. Hiperfosfatemia antrenează scăderea calciului ionic care, la rîndul său, stimulează hipersecreția de PTH.

Din cele de mai sus rezultă importanța conținutului de fosfați al dietei. Se poate evita hiperparatiroidismul dacă se corelează aportul de fosfați cu reducerea filtratului glomerular.

Hiperparatiroidismul secundar prezintă următoarele manifestări importante:

— *Osteodistrofia renală* este denumirea sub care sînt cuprinse osteomalacia, osteita fibroasă, osteoporoza și osteoscleroza, care pot fi decelate histologic, prin biopsie osoasă efectuată din creasta iliacă și radiologic.

Variațiile geografice privind frecvența leziunilor osoase nu sînt complet explicate. Este posibil, ca aceasta să țină de expunerea la soare sau de rezervele organismului în 25-OHD_3. Un rol important îl joacă enzimele hepatice care degradează vitamina D. În cursul uremiei, administrarea de medicamente poate induce o creștere a enzimelor. Astfel, se cunoaște frecvența crescută a osteomalaciei la dializații iterativ sau la transplantații care folosesc barbiturice.

În orice caz, incidența osteodistrofiei renale depinde de factori multipli; natura și durata afecțiunii renale, vîrsta, activitatea pacientului, expunerea la soare, aportul de vitamina D, criteriile de diagnostic etc.

Osteodistrofia renală se datorează acțiunii PTH asupra sistemului osos,

hormonul producînd activarea osteocitelor (celule rotunde, cu nuclei mari dispuşi în lacune şi margini prost conturate) ,cu osteoliză periostică consecutivă şi eliminarea calciului în circulaţie (cu toate acestea Ca^{2+} este scăzut la uremici), activarea celulelor osoase de la suprafaţa osului, cu apariţia unei osteoclazii urmată de fibroză şi activarea celulelor osteoprogenitoare (celule mezenchimale nediferenţiate situate la interfaţa dintre os şi cavitatea medulară). Concomitent apar osteoclaste, care, alături de activările amintite, determină distrucţia osului vechi, de calitate bună, cu apariţia unui os nou, cu proprietăţi mecanice inferioare.

Histologic, leziunile osoase observate la bolnavii cu IRC sînt caracterizate prin asocierea în grade diferite a patru tipuri de anomalii:

a) creşterea reabsorbţiei osteoclastice şi osteocitare, asociată unei fibroze medulare exagerate,

b) apariţia de zone de calcifiere excesivă, probabil datorită calcificării tramei protidice nelamelare,

c) creşterea concomitentă a suprafeţei şi grosimii ţesutului osteoid,

d) creşterea volumului absolut osos, adică a ţesutului osteoid şi a ţesutului calcifiat.

Patogenia osteodistrofiei renale la bolnavii renali cronici nedializaţi include următorii factori:

1. *Bilanţul calcic negativ* datorat tulburărilor absorbţiei calciului la nivel intestinal, din cauza, în primul rînd, a tulburărilor metabolismului vitaminei D şi ale metabolismului celulelor intestinale şi, în al doilea rînd, consecutiv acidozei şi rezistenţei intestinului la doze fiziologice de vitamină D. Bilanţul calcic negativ, element primordial al osteodistrofiei renale, poate fi pozitivat prin administrarea unor doze masive de calciu şi vitamina D.

2. *Hipocalcemia* existentă la bolnavii cu IRC se datorează mai multor factori:

a) bilanţului calcic negativ;

b) hiperfosfatemiei care determină retenţia calciului în mediile extravasculare;

c) imposibilităţii PTH de a elibera calciul din oase, probabil, datorită deficitului de 25-OHD_3.

3. *Hiperparatiroidismul terţiar* care apare la bolnavii cu IRC avansată la care se găsesc valori crescute ale calcemiei. Substratul acestui hiperparatiroidism autonomizat îl constituie hiperplazia paratiroidelor şi mai rar adenomul paratiroidian. În aceste cazuri, PTH plasmatic este foarte crescut şi nu poate fi normalizat decît prin hemodializă cu o baie foarte bogată în calciu.

4. *Absenţa mineralizării ţesutului osteoid* nu poate fi explicată numai prin bilanţul calcic negativ, ci mai participă şi factori inhibitori ai calcificării (peptidul Howard, pirofosfatul Fleisch şi Russel) şi vitamina D.

5. *Hiperresorbţia osteoclastică şi fibroza medulară* reprezintă consecinţa hipersecreţiei de parathormon determinată de hipocalcemie, în primul rînd, şi secundar de acidoză sau hiperfluoremie. Nu există studii privind corelaţia dintre intensitatea leziunilor osoase şi nivelul plasmatic al PTH.

6. *Alte cauze de hipercalcemie la bolnavii cu IRC.*

Exceptînd autonomizarea secreţiei paratiroidelor trebuie reţinuţi şi alţi factori răspunzători de hipercalcemie: dozele masive de vitamina D, reducerea fosfatemiei prin ingestie de săruri de aluminiu, administrarea de tiazide şi diminuarea secreţiei de calcitonină.

7. *Factori răspunzători de calcifierea ţesuturilor* moi: în primul rînd creşterea produsului plasmatic calciu × fosfaţi şi creşterea fosfaţilor prin aport alimentar. La creşterea produsului calciu × fosfaţi concură hiper-

paratiroidismul, care duce la creșterea calcemiei și fosfatemiei.

Dispariția calcificărilor părților moi după paratiroidectomie și după administrarea sărurilor de aluminiu sînt cele mai elocvente dovezi asupra rolului pe care îl joacă factorii amintiți în calcifierea țesuturilor moi.

Patogenia osteodistrofiei renale la bolnavii renali cronici dializați, la care această complicație după doi ani de hemodializă este prezentă în 85% din cazuri, în timp ce înainte de începerea dializei frecvența era doar de 25%, se explică prin prelungirea duratei de supraviețuire, dar și prin acțiunea unor noi factori patogenici.

Leziunile osoase și anomaliile plasmatice sînt similare cu cele ale bolnavilor renali gravi nedializați. Este drept că valorile calciului, fosfaților, magneziului plasmatic sînt influențate de conținutul acestor elemente, în baia de dializă, dar hemodializa nu corectează rezistența la vitamină D, demonstrat de următorii factori:

a) injecția de parathormon nu modifică calcemia;

b) tulburările de absorbție intestinală a calciului persistă;

c) tulburarea de metabolism a vitaminei D nu este corectată.

Se cunosc însă și exemple la care osteodistrofia renală a fost ameliorată prin hemodializă, de aceea nu se poate face o corelație între durata de supraviețuire a bolnavului și apariția osteodistrofiei. În aceste condiții intervin fără îndoială și alți factori proprii hemodializei, dintre care menționăm:

1. Scăderea conținutului în calciu al băii de dializă joacă un rol important în geneza osteodistrofiei renale. Studiul conținutului în calciu și vitamină D al regimului alimentar, frecvența binefrectomiei, doza totală de heparină, calitatea epurației apreciată prin creatininemie și corectarea acidozei, concentrația băii de dializă în magneziu, fier și mangan nu joacă un rol așa de important comparativ cu conținutul în calciu al dializantului, care poate influența semnificativ balanța calcică a bolnavului dializat. Scăderea conținutului în calciu al dializantului duce la hipocalcemie, care antrenează secundar hipersecreția de PTH. Existența însă a unor bolnavi cu osteodistrofie dar cu niveluri plasmatice scăzute de PTH, fără resorbție crescută osteoclastică sau fără hiperosteoidoză, presupune intervenția sigură a altor factori patogenici.

2. Concentrația crescută în fluor a dializantului determină leziuni osoase, care sînt cu atît mai grave cu cît nivelul seric al acestuia este mai ridicat. Dispariția osteodistrofiei renale după folosirea unei ape defluorizate, se pare că reprezintă un argument important privind rolul fluorului în determinismul leziunilor osoase, deși alți autori pun la îndoială acest fapt.

3. Fosfatemia influențează secreția de PTH, diminuarea ei prin administrarea sărurilor de aluminiu ducînd la scăderea secreției hormonului. Dar depleția în fosfați crește sensibilitatea osului la PTH antrenînd osteomalacia.

4. Administrarea îndelungată de heparină poate fi incriminată ca un factor secundar de osteoporoză.

5. Corectarea acidozei prin hemodializă reprezintă un factor util în prevenirea osteodistrofiei. Nu se cunoaște rolul hemodializei privind corectarea hipermagneziemiei, scăderea pirofosfaților și a peptidinhibitorului calcificării.

6. Alcalinizarea pe care o produce hemodializa reprezintă un factor favorizant al calcificării țesuturilor moi, dar elementul determinant rămîne produsul plasmatic fosfo-calcic.

Anatomoclinic, osteodistrofia renală îmbracă aspecte multiple:

a) *Osteomalacia* apare ca o consecință a tulburării metabolismului vitaminei D și, deci, a scăderii mineralizării osteoidului nou format. Ea se

exprimă prin: oase fragile, incurbarea oaselor în zonele de maximă solicitare, pseudofracturi Looser, fracturi spontane, modificări de formă a oaselor (bazin în inimă de carte de joc), tulburarea osificării encondrale la copii. Radiologic, transparenţa osoasă este crescută, traveele sînt rarefiate, structurile osoase apar şterse, slabe ca intensitate, apar fisuri sau fracturi. Fisurile le găsim predominant în ramurile ischiopubiene, col femural, coaste şi omoplat. Fisurile se exprimă printr-o dungă transparentă mărginită de două lame mai dense — striurile Looser-Milkmann. Biologic, calcemia este scăzută, iar fosfatazele alcaline crescute.

b) *Osteodistrofia fibroasă* apare în fazele avansate ale IRC şi este rezultatul hiperparatiroidismului secundar. Clinic, se exprimă prin dureri reumatoide la nivelul articulaţiilor şi coloanei vertebrale, mai ales la ridicarea de pe scaun şi la urcarea scărilor, prurit intens, fracturi spontane. Histologic se observă creşterea activităţii osteoclastelor în zona endostală, cu rărirea traveelor osoase şi formarea lacunelor Howship şi concomitent dezvoltarea de ţesut fibros dezordonat în zona endostală şi medulară. Creşte de asemenea activitatea osteocitelor, producînd osteoliză osteocitară cu respectarea matricei. Radiologic, apare iniţial subţierea compactei (mai întîi la falange, ulterior la oasele lungi), apoi modificarea structurii trabeculare, cu zone de resorbţie subperiostală la nivelul falangelor, treimii externe a claviculelor şi aspect pestriţ al calotei craniene. Ulterior, apare o mărire a interliniei articulare acromioclaviculare, sacroiliace şi la nivelul simfizei pubiene, ca expresie a demineralizării spongioasei osoase periarticulare şi a fibroosteoclaziei subcondrale disecante.

În plus sînt prezente şi semnele hiperparatiroidismului secundar.

c) *Osteoporoza* apare rar, mai ales la bolnavii dializaţi cronic.

d) *Formele mixte* sînt cele mai frecvente şi constau din asocierea leziunilor de osteomalacie cu cele de osteită fibroasă.

e) *Osteoscleroza* apare rar, nu are o importanţă clinică. Se prezintă sub aspect de „pete" sau „benzi" în matricea osoasă.

Clinic consecinţele osteodistrofiei sînt insuficienţa mecanică a scheletului (fracturi) şi calcifierea ţesuturilor moi.

Fracturile pot afecta oasele lungi (subţierea corticalei şi înlocuirea sistemelor lamelare haversiene cu un os nou — osteoid), vertebrele (rarefierea trabeculelor de rezistenţă axială la compresiune datorată fibro-osteoclaziei) şi coastele. În cazul oaselor în creştere apare o epifizioliză cu deformări mutilante.

În afară de fracturi spontane şi deformări osoase, apar dureri osoase spontane (20% după Ritz) şi la presiune, scăderea durităţii osului la presiune, slăbiciune musculară.

Radiologia arată unele semne precoce de hiperparatiroidism, dintre care menţionăm:

— osteoporoza claviculară (treimea externă);

— calcifierea arterei pedioase dorsale, vizibilă între primul şi al doilea metatarsian, sub forma unui tub rigid sau a unui cerc.

Calcificarea ţesuturilor moi apare atunci cînd produsul calciu x fosfor (în mg/100 ml) este mai mare de 70 şi pot avea ca sediu părţile moi, vasele sau unele parenchime.

1. *Calcificările părţilor moi:*

a) *La nivelul articulaţiilor şi periarticular* pot apare microcristale de calciu şi fosfor. Calcificările periarticulare pot produce crize dureroase inflamatorii cu revărsat sinovial — pseudoguta fosfo-calcică (Mac Carty)—, care retrocedează spontan sau la colchicină.

Pseudoguta calcică se deosebeşte de cea urică prin 3 elemente:

— este localizată la umeri şi mîini şi nu la degetul mare;

— tofii sînt radioopaci;

— calcificările sînt periarticulare.

Localizările cele mai frecvente sînt la nivelul articulaţiilor mîinilor, pumnilor, umerilor şi genunchilor. Radiologic se constată calcificări articulare sau periarticulare (capsulă, ligamente, tendoane). Uneori, apar calcificări grosolane, mari cu aspect tumoral prin depuneri de hidroxiapatită în bursa marilor articulaţii.

b) *Calcificările oculare* sînt bilaterale, în aria fantei palpebrale şi sînt constituite din fosfat de calciu şi fier. În general, sînt lipsite de gravitate.

Calcificările pot interesa corneea, sub formă de depozite albe, superficiale, granuloase, formînd o bandă circulară de 1—2 mm cu respectarea centrului corneei. Rith găseşte depuneri de fosfat de calciu subcorneean în 42% din cazuri. Alteori, depozitele sînt dispuse pericorneean. Frecvent depozitele corneene sînt localizate la orele 9 şi 3.

Calcificările conjunctivale sînt asimptomatice sau dau senzaţia de „praf în ochi" şi se găsesc la aproximativ 12% din dializaţii cronic. Ele sînt situate sub epiteliul conjunctival în aria fantei palpebrale sub forma unor plăci albe, strălucitoare. Cel mai frecvent determină hiperemie conjunctivală bulbară.

Calcificările cristalinului sînt excepţionale.

c) *Calcificările cutanate* generează pruritul (microdepozite de calciu în plexurile dermice).

2. *Calcificările vasculare*, cu localizare în special pe arterele pelvine şi ale membrelor inferioare, pot fi localizate în medie (arterioscleroză tip Monckeberg) sau în intimă. Cînd este localizată în medie, radiologic apare un traiect continuu tras cu creionul, în timp ce localizarea în intimă dă un traiect discontinuu. Calcificările vasculare dispar la terapia cu vitamina D.

Calcificările vasculare nu dau niciodată tulburări de coagulare şi nu regresează la hemodializă sau după transplant renal.

3. *Calcificările parenchimatoase* evidenţiabile radiologic apar în aproximativ 17% din cazurile de IRC, în 11% fiind localizate în rinichi şi în 6% din cazuri extrarenal (muşchiul psoas, pulmon, miocard, coronare, splină, glande suprarenale), cele mai multe calcificări fiind prezente la nivelul vaselor acestor organe. Modificările parenchimatoase apar mai frecvent şi sînt mai grave la femei (la care de altfel şi pielonefrita cronică este mai frecventă).

Din punct de vedere clinic, calcifierea ţesuturilor moi se exprimă în 3 moduri: pseudogută calcică, hiperemie conjunctivală şi prurit cutanat.

Investigaţiile de laborator deţin o pondere importantă în evidenţierea hiperparatiroidismului secundar:

— calciul seric total este scăzut în insuficienţa renală cronică, iar după hemodializă calcemia creşte fără a atinge normalul, în schimb, în hiperparatiroidism există normo- sau hipercalcemie;

— fosfatemia este crescută cînd filtratul glomerular este sub 30 ml/minut;

— fosfatazele alcaline cresc în osteomalacie şi osteita fibroasă avansată;

— hidroxiprolina plasmatică este cel mai bun indicator de boală osoasă erozivă;

— magneziemia creşte;

— hormonul paratiroidian este crescut atunci cînd *clearance*-ul la creatinină este sub 80 ml/minut;

— absorbţia intestinală a calciului este diminuată în IRC şi bilanţul calcic este întotdeauna negativ. La un *clearance* creatininic sub 30 ml/minut acesta este de 48—193 mg/24 ore.

Fără a administra vitamina D este posibil a pozitiva bilanţul calcic dacă se administrează doze mari de calciu (2 000—8 000 mg) sub formă de lactat, citrat, carbonat sau fosfat de calciu;

— bilanţul fosfaţilor este variabil în IRC, exceptînd hiperparatiroidismul terţiar cînd bilanţul este puternic negativ, în rest este pozitiv. Creşterea aportului alimentar de calciu diminuă absorbţia fosfaţilor, iar bilanţul fosfatic rămîne pozitiv, datorită diminuării concomitente a excreţiei urinare de fosfaţi.

Examenul radiologic aduce informaţii valoroase. Pentru aceasta este nevoie a se examina la 6—12 luni craniul, mîinile, articulaţiile acromioclaviculare, coloana vertebrală, bazinul şi, eventual, oasele lungi. Modificările osoase sînt mai frecvente la bolnavii dializaţi decît la cei nedializaţi.

Pentru osteomalacie este caracteristică apariţia zonelor Looser-Milkmann. Celelalte modificări radiologice sînt specifice osteitei fibroase şi osteoporozei:

— craniu: îngroşarea calotei, porozitarea craniului, găuri în spongioasă („ciupitură de molie");

— articulaţia acromioclaviculară: lărgirea articulaţiei, lipsa corticalei şi modificarea structurii claviculei (capătul lateral);

— mîinile: rarefierea spongioasei (35—36%), trabecule groase, aspecte pseudochistice;

— zone de resorbţie subperiostală pe marginea radială a falangei mijlocii (semn tipic de hiperparatiroidism);

— eroziuni ale corticalei (pe marginea internă) cu chisturi mici (considerate caracteristice uremiei);

— coloana vertebrală: scleroza platourilor vertebrale (vizibile la toracografie);

— basin; lărgirea spaţiului articular sacroiliac;

— oasele tubulare: modificarea spongioasei cu structură grosolană, pseudochistică.

În afara investigaţiilor menţionate, se poate face densimetria scheletului mîinii şi calcaneului, care stabileşte gradul demineralizării. Pentru aceasta se apreciază absorbţia fotonică directă a izotopilor radioactivi (^{125}I) în lumina monocromatică.

Deosebit de valoroasă pentru aprecierea modificărilor osoase ale hiperparatiroidismului este biopsia osoasă care ar trebui practicată la începutul oricărei dialize.

Modificările demonstrate de biopsia osoasă sînt diferite după tipul osteopatiei:

a) osteomalacia:

— scăderea mineralizării matricei osoase;

— travee osoase îngroşate cu dispoziţie normală;

— tramă proteică parţial calcificată;

— existenţa de lacune între osteocite;

b) osteoclazia:

— proliferarea osteoclastelor, care sînt voluminoase, multinucleate şi produc lacunele Howship, resorbţia deformează traveele osoase care apar festonate;

— fibroză în lacune ducînd la osteită fibroasă sau la osteoscleroză;

c) osteoporoza:

— reducerea masei şi structurii osoase, cu păstrarea formei.

Din păcate biopsia osoasă are multiple neajunsuri: este dureroasă, pacienţii o refuză, nu reflectă decît modificările osoase dintr-o singură arie etc., iar numărarea osteoblaştilor şi osteoclaştilor nu reflectă întotdeauna activitatea lor.

În concluzie, în IRC, mai ales la bolnavii dializaţi iterativ, apare un hiperparatiroidism secundar. Dintre numeroasele dovezi care pledează în acest sens, cele mai importante sînt:

a) hiperplazia difuză a celor 4 paratiroide;

b) creşterea plasmatică a PTH dozat radioimunologic;

c) atenuarea hipocalcemiei pe parcursul evoluţiei;

d) prezenţa de „tofi calcari" în ţesuturile moi şi calcificarea difuză a pereţilor arteriali, care devin vizibili radiologic;

e) transplantul renal determină chiar a doua zi hipercalcemie, dar hiperplazia paratiroidiană persistă, deoarece a devenit ireversibilă („hiperparatiroidie autonomizată");

f) ablaţia operatorie a 3 din 4 paratiroide a fost urmată de retrocedarea simptomelor.

Tulburările fosfo-calcice după transplantarea renală. După aproximativ 3 luni—1 an de la transplantarea renală se constată normalizarea histologică şi radiologică a leziunilor osoase ale osteodistrofiei renale, în schimb, apar complicaţii osoase proprii transplantării: necroza capului femural (datorită corticoterapiei) şi osteomalacia (datorită depleţiei de fosfaţi). Retrocedează de asemenea calcificările părţilor moi, cu excepţia celor vasculare, care persistă mai multă vreme (3—5 ani). Se normalizează hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagneziemia şi creşterea fosfatazelor alcaline. În primele 3 luni se constată hipercalcemie asociată cu hipofosforemie şi hiperfosfaturie, datorită scăderii reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor. Secreţia parathormonului scade brusc în primele 6 zile după transplant şi apoi revine lent la normal în jurul lunii a 3-a.

Normalizarea tulburărilor fosfo-calcice după transplantarea renală se explică prin:

a) dispariţia rezistenţei la vitamina D, indiferent de substratul biochimic;

b) dispariţia hiperfosfatemiei;

c) corectarea acidozei;

d) corectarea hipermagneziemiei;

e) oprirea heparinoterapiei;

f) inhibarea secreţiei de PTH.

După transplantare renală poate să survină însă hipercalcemie, asociată cu hipofosfatemie, ca expresie a unui hiperparatiroidism autonomizat (terţiar). Cu toate acestea, nu există vreo corelaţie între nivelul plasmatic al PTH şi acela al calcemiei. În plus, există hipercalcemii cu valori plasmatice de PTH normale, indicînd intervenţia altor factori care favorizează acţiunea hipercalcemiantă a PTH.

Dintre factorii terapeutici specifici transplantării nu pot fi incriminaţi imunosupresoarele (dealtfel nu există studii în acest sens) şi nici corticoizii, care diminuă calcemia prin:

— inhibarea absorbţiei intestinale a calciului;

— inhibarea directă a secreţiei de PTH;

— efectul antagonic al corticoizilor faţă de PTH la nivelul receptorilor celulari hormonali.

În schimb, poate fi răspunzătoare de hipercalcemie administrarea sărurilor de aluminiu (antiacide) în cursul corticoterapiei şi tiazidicelor. Sărurile de aluminiu împiedică absorbţia fosfaţilor prin formarea unor complexe, ceea ce duce la hipofosfatemie şi implicit la inhibarea fixării calciului în os. Tiazidicele stimulează resorbţia tubulară a calciului, stimulează paratiroidele şi facilitează acţiunea PTH asupra osului. Un rol important poate să-l joace şi dozele mari de vitamina D administrate bolnavului imediat anterior transplantării, semiviaţa dozelor farmacologice ale vitaminei D fiind de 6 luni. Însuşi rinichiul grefat poate să explice hipercalcemie atunci cînd reluarea funcţiei sale este deficitară. În asemenea situaţii există tulburări de reabsorbţie tubulară a fosfaţilor cu consecinţele lor. Dar elementul determinant al hipercalcemiei apărută posttransplantare rămîne secreţia crescută de PTH, al cărei substrat este hiperplazia difuză a paratiroidelor. Acţiunea hiper-

calcemiantă a PTH este favorizată de administrarea de tiazidice, vitamina D și depleția fosfatică.

2. *Tulburările gonadice*

Tulburările gonadice sînt prezente la 30% din bolnavii cu IRC și se exprimă la ambele sexe prin scăderea libidoului și sterilitate. În plus, la bărbat apare impotență și uneori ginecomastie, iar la femeie dismenoree și metroragii funcționale. Aceste tulburări au stimulat numeroase cercetări asupra producerii, metabolismului și reglării hormonilor sexuali.

Testosteronul a fost găsit scăzut, mai ales la bolnavii dializați intensiv sau la cei cu binefrectomie (valori normale 7 ng/ml). Scăderea testosteronului poate fi explicată în 3 moduri: creșterea metabolizării, scăderea producției testiculare datorită unor anomalii ale celulelor Leydig sau stimularea insuficientă testiculară de către LH.

1. Van Kammen a găsit la 1 din 4 bolnavi cu IRC nedializați și la 8 din 19 bolnavi dializați creșterea metabolismului testosteronului. Aceasta se datorează mai multor mecanisme: scăderea proteinei care leagă hormonul în sînge — SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) —, creșterea metabolizării hepatice sau transformarea extrahepatică a testosteronului.

2. La toți bolnavii cu IRC s-a găsit scăderea producției de testosteron, datorită unor perturbări ale celulelor Leydig evidențiate prin probe negative de stimulare testiculară. În afara insuficienței celulelor Leydig, biopsia testiculară a evidențiat la bolnavii dializați depozite de apatit-calciu în tubii seminiferi.

3. Stimularea insuficientă testiculară de către LH a fost demonstrată prin scăderea concentrației serice a acestui hormon, consecutivă disfuncției hipotalamo-hipofizare.

Clinic, poate să apară atrofie testiculară, iar biopsia testiculară arată diminuarea sau oprirea spermatogenezei. Este vorba în toate cazurile de o insuficiență testiculară primitivă, după care se va vedea mai departe.

Estradiolul. La omul în vîrstă se constată o creștere a estradiolului plasmatic, scăderea testosteronului și creșterea SHBG. Acest fapt poate fi înregistrat și la oamenii tineri care prezintă hipertiroidie sau ciroză hepatică. La bolnavii cu IRC, mai ales la cei dializați, s-a evidențiat de asemenea o creștere a estradiolului plasmatic, datorată activării transformării extrahepatice a testosteronului în estradiol.

Androstendionul și estrona sînt normale la bolnavii cu IRC. Ținînd seama de originea corticosuprarenaliană a acestora, rezultă că în uremie corticosuprarenala apare normală. Cercetarea hormonilor plasmatici la începutul și sfîrșitul ședinței de hemodializă a arătat creșterea valorilor testosteronului, estradiolului și a SHBG, fără să se cunoască importanța și semnificația acestui fapt. În schimb, androstendionul, estrona și prolactina nu suferă variații.

Eliminarea metaboliților hormonilor sexuali. La omul sănătos, 90% din metaboliții hormonilor sexuali se elimină pe cale urinară și numai 10% prin fecale. Eliminarea metaboliților testosteronului este mai rapidă decît a estradiolului datorită ciclului enterohepatic al estradiolului.

În caz de IRC eliminarea urinară a metaboliților scade paralel cu scăderea filtrării glomerulare, în schimb, cresc eliminările pe cale intestinală sau în baia de dializă. Astfel, la bolnavii cu IRC dializați 75% din metaboliții hormonilor sexuali se elimină prin fecale, iar 25% în baia de dializă.

Raporturile între hipotalamus, hipofiză și testicule. La omul normal există un mecanism de retroactivare în-

tre testicul și sistemul hipotalamo-hipofizar.

În caz de insuficiență testiculară primitivă, valorile LH și FSH plasmatice sînt normale sau crescute. Dacă în IRC ar fi vorba numai de perturbări ale celulelor Leydig testiculare, ar însemna ca LH și FSH plasmatici să fie crescuți, ceea ce nu se întîmplă, demonstrînd că există și o alterare a sistemului hipotalamo-hipofizar. Cercetările efectuate au arătat însă că hipofiza anterioară funcționează normal și de aceea se admite că defectul este la nivelul hipotalamusului.

Spermatogeneza este în funcție de prezența testiculului și a FSH, existînd și aici un mecanism de *feedback*. Din spermă s-a izolat un hormon — inhibina —, care frînează electiv secreția de FSH. La renalii cronici există o scădere sau chiar o oprire a spermatogenezei, iar după transplantare renală spermatogeneza, nivelul plasmatic al testosteronului și al hormonilor gonadotropi revin la valori normale. Acest fapt demonstrează că este vorba numai de alterări funcționale la nivelul testiculului și sistemului hipotalamo-hipofizar. Inițial, s-a crezut că factorul inhibitor al spermatogenezei și al secreției de FSH ar fi inhibina, dar ulterior s-a demonstrat că acest factor este estradiolul, căruia i se adaugă scăderea SHBG și a testosteronului. Scăderea SHBG este strict legată de scăderea proteinelor plasmatice și a hemoglobinei. La rîndul lor, scăderea proteinelor la renalii cronici se datorează mai multor cauze: scăderea aportului proteic alimentar, pierderea de aminoacizi prin urină sau baia de dializă și scăderea sintezei proteice provocate de uremie. În același timp, scăderea hemoglobinei recunoaște mai multe cauze, dintre care cea mai importantă este scăderea eritropoietinei renale. La bolnavii renali cronici există deci o tulburare a sintezei proteice, care duce la scăderea SHBG și a valorilor testosteronului plasmatic cu predominanța estradiolului, care poate provoca o inhibiție hipotalamică și poate testiculară.

Ginecomastia, fără a fi obligatorie, apare la bărbații cu IRC înainte, dar mai ales după începerea hemodializei și cel mai frecvent este bilaterală. Nu există legături între apariția ginecomastiei și concentrația plasmatică a estrogenilor, LH, FSH, valoarea raportului estrogeni/testosteron. Deși în unele cazuri s-au găsit valori crescute ale prolactinei, nu s-au putut stabili corelații între acest hormon și apariția ginecomastiei. Medicamentele administrate nu pot fi incriminate. Este posibil că ginecomastia să fie consecința subnutriției, fapt observat la cei malnutriți.

3. *Disfuncția tiroidei*

Cercetările funcției tiroidiene în IRC au furnizat date contradictorii. Unele manifestări clinice ca: uscăciunea tegumentelor, paloarea, intoleranța la frig, adinamia, hiporeflexia osteotendinoasă sînt evocatoare de mixedem; în schimb, la alți bolnavi scăderea ponderală, tremurăturile, slăbiciunea musculară, tahicardia, insuficiența cardiacă, exoftalmia sugerează existența unui hipertiroidism. La bolnavii cu IRC dializați s-a constatat frecvent apariția gușei și a exoftalmiei, în condiții de funcție tiroidiană normală. Manifestările clinice menționate ridică probleme grele de interpretare, fiind foarte dificil de precizat, spre exemplu, dacă paloarea ține de anemie, hiporeflexia osteotendinoasă de modificările potasemiei sau de existența neuropatiei uremice, sau se datorează disfuncției tiroidiene. Explorările paraclinice tiroidiene s-au soldat cu rezultate discutabile.

Tiroxina totală este de regulă scăzută. Cu excepția bolnavilor dializați corect, legarea triiodotironinei de hematii este crescută. Determinarea

tiroxinei plasmatice în IRC a dat valori la limita inferioară. Determinarea TSH a oferit valori crescute sau scăzute. Iodul plasmatic este crescut, iar *clearance*-ul tiroidian al iodului este scăzut, ceea ce explică reducerea captării radioiodului. Iodocaptarea, care la uremici trebuie apreciată și la 24 ore nu numai la două ore, în cele mai multe cazuri a fost în limite normale.

Studiile statistice privind funcția tiroidiană la renalii cronici sugerează că frecvența disfuncției tiroidiene la acești pacienți pare să nu difere de cea găsită la restul populației.

4. *Hipofiza*

Studiile efectuate au evidențiat hiperplazia celulelor eozinofile ale antehipofizei, mai ales la copii, cu tulburări ale dezvoltării.

5. *Corticosuprarenalele*

S-a evidențiat creșterea 17-hidroxicorticosteroizilor sanguini, fracția conjugată, în timp ce forma liberă rămîne normală.

V. Tulburările hematologice

În IRC există multiple tulburări hematologice, cele mai importante fiind anemia și diateza hemoragică.

Anemia renală

— Anemia renală — cea mai importantă dezordine hematologică din IRC — poate lipsi sau poate fi importantă în stadiile precedente uremiei, fiind în funcție de numeroși factori: boală renală de fond, regim alimentar, boli asociate, microhemoragii. În schimb, în stadiul uremic este quasiconstantă, apărînd atunci cînd *clearance*-ul la creatinină este mai mic de 25 ml/minut sau creatininemia este mai mare de 2—4 mg/100 ml.

De regulă, anemia renală este normocromă și normocitară, rareori poate fi macrocitară (pierdere de vitamina B_{12} și acid folic în baie de dializă fără terapie de substituție), sau microcitară și hipocromă (pierderi cronice de sînge sau de transferină în sindromul nefrotic).

În IRC există pierderi zilnice semnificative de fier și cu toate acestea, în mod obișnuit, anemia hipocromă lipsește din cauza scăderii eritropoiezei (deficit de eritropoietină) și mobilizării fierului endogen. Anomaliile morfologice eritrocitare constau în: anizocitoză (schizocite, sferocite), poikilocitoză (hematii în „coif", celula burr — hematii cu spiculi sau hematii cu aspect de arici). Poikilocitoza se explică prin fragmentarea hematiilor în microcirculație, prin lezarea mecanică din cauza necrozei intimei, a depozitelor intravasculare de fibrină, a membranei de dializă și a unui factor plasmatic nedializabil.

Reticulocitele sînt în număr normal sau moderat crescute, datorită faptului că în uremie există o rată redusă de maturație a reticulocitelor, precum și o eliberare precoce în circulație. Din această cauză depresia medulară nu se reflectă în circulație.

Leucocitele sînt în număr crescut (leucocitoză moderată) fără să fie vorba de infecție. De regulă, poate fi o ușoară hipersegmentare a neutrofilelor ca expresie a carenței de vitamina B_{12} și acid folic. Uneori, se poate constata o scădere a limfocitelor T din sîngele periferic, prin efectul inhibitor sau toxic al serului uremic, cu consecințele respective asupra imunității.

Trombocitele sînt normale sau ușor scăzute, fără a exista vreo anomalie de formă sau dimensiuni. Scăderea moderată a trombocitelor se explică prin

sechestrarea lor în trombii de fibrină din microcirculaţia renală.

Singura tulburare pe linie trombocitară o reprezintă deficitul de factor III plachetar (fosfolipidic), care explică tulburarea de adezivitate şi agregare plachetară. Dializa realizează scăderea compuşilor fenolici (acid hidroxifenilacetic), a acidului succinguanidinic şi corectează acidoza, normalizînd calitativ trombocitele.

Măduva osoasă nu este modificată, cel mult poate exista o scădere a seriei eritrocitare, cu întîrziere în maturaţia eritroblaştilor.

Anemia renală prezintă şi alte caracteristici:

— scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor datorită factorilor toxici extraeritrocitari;

— absenţa anticorpilor antieritrocitari în sîngele uremicilor netransfuzaţi (test Coombs negativ);

— scăderea captării fierului radioactiv din sîngele circulant de către măduva osoasă.

În general, există o relaţie între gradul IRC şi intensitatea anemiei. Această relaţie poate fi tulburată în următoarele circumstanţe:

— carenţe nutriţionale şi vitaminice;

— pierderi cronice de sînge (tub digestiv, dializă);

— tulburări în kinetica fierului;

— hemoliză accentuată prin diverse mecanisme.

Este cunoscut faptul că numărul de eritrocite scade cu aproximativ 500 000/mm^3 pentru fiecare stadiu, astfel încît în cursul uremiei se ajunge la 2—2,5 milioane eritrocite/mm^3. Scăderea numărului de hematii sub această cifră obligă la cercetarea altei cauze supraadăugate.

Anemia apare în toate tipurile de nefropatii, fiind poate mai accentuată în nefropatiile interstiţiale. Cu toate acestea, în polichistoza renală, hidronefroza şi stenoza de arteră renală în fazele iniţiale, poate exista policitemie.

Patogenia anemiei renale implică două mecanisme importante şi anume producţia insuficientă de eritrocite şi scurtarea duratei lor de viaţă.

A. *Producţia medulară insuficientă de eritrocite*, la rîndul său, este consecinţa unor multiple mecanisme:

1. *Deficitul de eritropoietină renală* este explicabil dacă se ţine seama de faptul că rinichiul reprezintă principalul loc de secreţie al eritropoietinei, numai 10% din eritropoietină fiind secretată extrarenal, în special la nivelul ficatului. Pierderea funcţiei renale (binefrectomie, scleroză renală) determină stimularea secreţiei extrarenale de eritropoietină, dar aceasta nu poate compensa deficitul secreţiei renale de eritropoietină.

La bolnavii dializaţi cronic şi ai căror rinichi sînt practic distruşi, există o secreţie minimă de eritropoietină, incapabilă să stimuleze hematopoieza. De abia după 2—3 ani de dializă intră în funcţie mecanismul extrarenal de producţie a eritropoietinei, care normalizează în parte eritropoieza medulară.

Locul de secreţie renală a eritropoietinei îl reprezintă aparatul juxtaglomerular, îndeosebi celulele mioepiteliale de la nivelul arteriolei aferente, dar se pare că participă şi cortexul şi medulara renală, principalul stimul al secreţiei fiind hipoxemia.

În afara acestui mecanism direct, unii autori consideră că ar exista şi unul indirect, asemănător sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Astfel, rinichiul ar secreta o substanţă enzimatică numită *eritrogenină* (prezentă în corticala şi medulara rinichiului), care acţionează asupra unui precursor al eritropoietinei, existent în plasmă, numit *proeritropoietină* şi ia naştere eritropoietina.

Eritrogenină
↓
Proeritropoietină ⟶ Eritropoietină

În afara ipotezei menționate, există și alte variante privind formarea eritropoietinei:

— eritropoietină activă de la început;

— eritropoietină inactivă, activată sau stabilizată de o α-globulină;

— eritropoietină activă, însoțită de o substanță inhibitoare liposolubilă, blocată de o proteină plasmatică.

Pe baza studiilor actuale se apreciază că 10% din eritropoietina secretată se elimină zilnic în urină. Fiind o proteină cu greutate moleculară sub 60 000, eritropoietina poate trece prin filtrul glomerular, iar la nivelul tubului proximal o parte este captată de nefrocite prin pinocitoză și altă parte se elimină în urină. Eritropoietina reabsorbită este în cea mai mare parte catabolizată local la nivelul vacuolelor digestive (fagosomi), cu ajutorul catepsinelor B descărcate din lizosomii primari, iar o parte infimă trece în interstițiul peritubular și apoi în circulație.

Activitatea eritropoietinei se exercită asupra celulei stem din măduva osoasă, orientîndu-o spre proliferarea seriei roșii. Acțiunea ei este stimulată de acidul neuraminic, care inhibă dealtfel sinteza aminolevulinică, necesară sintezei hemului. Eritropoietina acționează pe baza unui mecanism de *feedback* între rinichi și măduva osoasă, — secreția sa fiind influențată de concentrația O_2 în sînge.

Secreția de eritropoietină este stimulată la renalii cronici de sîngerări și deprimată de perfuziile de sînge. De aici concluzia că la dializații cronic, chiar dacă pentru un moment se corectează anemia, în final, ea se agravează.

Din cele de mai sus rezultă că rolul esențial în patogenia anemiei renale îl deține deficitul de eritropoietină. Distrucția rinichilor determină scăderea secreției de eritropoietină, care are ca urmare hipoplazia medulară pe seria roșie și, deci, anemie. Pe baza datelor existente se contestă existența vreunui factor inhibitor special al eritropoietinei, deși unii autori pretind că l-ar fi izolat din rinichii cu glomerulonefrită.

Rolul deficitului de eritropoietină în patogenia anemiei renale este demonstrat de două fapte:

a) la bolnavii cu anemie renală s-au găsit titruri scăzute ale eritropoietinei plasmatice, comparativ cu cele ale bolnavilor care prezentau alte tipuri de anemii;

b) la bolnavii anefrici dializați cronic este nevoie de o cantitate de sînge de două ori mai mare decît la ceilalți bolnavi dializați cronic, dar care mai au rinichii proprii. De aici concluzia că indiferent de gradul distrugerii renale se mai păstrează o secreție de eritropoietină.

Pe lîngă rolul jucat de deficitul de eritropoietină, cercetările *in vitro și in vivo* au arătat că măduva osoasă este mai puțin sensibilă la acțiunea eritropoietinei, probabil datorită efectului deprimant medular al toxinelor uremice, în special a celor cu greutate moleculară medie. Pentru aceasta pledează scăderea proliferării limfocitelor (ceea ce explică rezultatele bune ale transplantului renal comparativ cu alte transplante) și dezvoltarea lentă a tumorilor maligne mamare la șoarecii uremici.

În concluzie, insensibilitatea măduvei osoase la acțiune eritropoietinică s-ar explica în două moduri:

a) efect inhibitor nespecific datorat mediului uremic (toxine uremice cu greutate moleculară medie);

b) efect inhibitor specific al eritropoietinei secretată de rinichiul bolnav.

2. *Rolul intoxicației uremice asupra eritropoiezei* este demonstrat de două constatări:

a) Ameliorarea eritropoiezei după instituirea hemodializei sau a dializei peritoneale, care nu poate fi atribuită eritropoietinei deoarece:

— titrurile plasmatice ale eritropoietinei nu suferă modificări, comparativ cu cele anterioare dializei;

— acţiunea eritropoietinei extrarenale intervine numai după 1—3 ani de dializă.

b) S-a constatat la uremici scăderea utilizării ^{59}Fe datorită întîrzierii în maturaţie a eritroblaştilor, fără a se cunoaşte exact natura acestor tulburări. Faptul că plasma de la uremici exercită acelaşi efect inhibitor asupra maturării eritroblaştilor în cultură de ţesuturi sugerează existenţa unui factor toxic încă neidentificat.

3. *Rolul alterării metabolismului fierului.* În mod normal aportul zilnic de fier prin alimentaţia obişnuită este de 10—25 mg. Din acesta la nivelul duodenului şi al porţiunii proximale a jejunului se absorb aproximativ 1—2 mg, restul fierului fiind eliminat prin fecale. Procentul de fier alimentar adsorbit este în funcţie de nivelul sideremiei şi de nevoile de fier ale organismului, sideremia reglîndu-se în primul rînd prin absorbţie. Fierul absorbit la nivelul intestinului este legat de o β-globulină — transferina —, formă sub care circulă în organism. Sideremia este la bărbat 120—150 γ/100 ml, iar la femeie 90-120 γ/ml (mai scăzută la femei datorită pierderilor prin menstre, naşteri, avorturi, sau uneori crescută — graviditate). În afară de aportul exogen există şi o sursă endogenă de fier, reprezentată de eritroliza fiziologică (250 miliarde = 25 ml), realizînd un aport de 12—25 mg/zi. Aceeaşi cantitate de fier (12—25 mg/zi) este folosită pentru eritropoieză la nivelul măduvei osoase, ceea ce asigură homeostazia fierului. Fierul necesar eritropoiezei este adus de transferină care cedează fierul eritroblaştilor pentru sinteza hemului la nivelul mitocondriei.

La bolnavii cu IRC nedializaţi sau dializaţi există numeroase tulburări ale metabolismului fierului, unele dintre acestea datorate mediului uremic, iar altele unor factori iatrogeni. Dintre aceste tulburări menţionăm:

a) Scăderea aportului de fier alimentar, întrucît preparatele de carne sînt mai slab reprezentate în dieta bolnavilor cu IRC. Aportul de fier în dieta hipoproteică este cu 7—10 mg fier mai sărac decît în dieta normală (20—25 mg fier/zi). Este de reţinut că fierul din carne, fasole, soia este mai bine absorbit decît fierul din ouă, grîu, legume, ceea ce are importanţă practică.

b) Absorbţia fierului la bolnavii cu IRC nedializaţi este normală sau chiar crescută, fără a exista vreun raport cu gradul retenţiei azotate, în schimb, la bolnavii dializaţi absorbţia fierului este în funcţie de bilanţul fierului, crescînd în cazul măririi ratei de încorporare a fierului în eritrocite şi scăzînd dacă rezervele de fier sînt crescute. O serie de cercetări au arătat că absorbţia fierului bivalent este normală sau crescută, în timp ce absorbţia fierului trivalent este deficitară. Absorbţia fierului bivalent creşte paralel cu scăderea rezervelor de fier în IRC. În prezent, nu se ştie dacă tulburarea de absorbţie a fierului trivalent este specifică uremiei.

c) Încorporarea fierului în hematii este scăzută datorită defectelor enzimatice produse de substanţe toxice. Sideremia la bolnavii cu IRC nedializaţi este normală, în timp ce la bolnavii dializaţi este uşor diminuată sau crescută în raport cu frecvenţa transfuziilor de sînge. Eschbach a găsit 76 γ fier/dl în caz de bilanţ normal, 47 γ fier/dl în condiţii de deficit şi 197 γ fier /dl în caz de supraîncărcare cu fier. Transferina serică înregistrează modificări în raport cu gradul IRC şi starea de nutriţie. Capacitatea de legare a fierului este redusă la renalii cronici nedializaţi şi este crescută la cei dializaţi. Se pare că această capacitate de legare a fierului este în funcţie şi de starea rezervelor de fier ale organismului. În IRC încorporarea fierului în eritro-

cite a fost găsită scăzută, îndeosebi la bolnavii nedializaţi, în timp ce dializa periodică a produs creşterea progresivă a încorporării fierului dn eritrocite.

d) Reducerea utilizării fierului de către măduva osoasă cu scăderea fierului medular.

e) Sechestrarea fierului în depozite (măduva osoasă, macrofagele sistemului reticulohistiocitar).

f) Pierderi crescute de sînge la renalul cronic sau la cel dializat prin:

— prezenţa unui sindrom hemoragipar (epistaxis, hemoragii digestive, cutanate, hematurii, metroragii etc.) datorat mai multor mecanisme:

· creşterea fragilităţii capilare prin acţiunea „toxinelor" asupra pereţilor vasculari;

· alterarea calitativă a trombocitelor. Trombocitele normale posedă 3 funcţii: menţinerea integrităţii vasculare, blocarea hemoragiei prin agregarea trombocitelor şi contribuie la formarea fibrinei prin eliberarea factorului III trombocitar (care este o lipoproteină).

În caz de leziune vasculară, contactul sîngelui circulant cu colagenul vascular subendotelial duce la aderarea trombocitelor cu eliberarea de ADP. Apoi are loc agregarea trombocitelor, eliberarea factorului III trombocitar, cu formarea unui trombus trombocitar, la care concură şi trombina. Pe calea activării actomiozinei se ajunge la consolidarea trombusului. În IRC toxinele uremice (şi în special acidul guanidinsuccinic şi acizii fenolici) blochează eliberarea ADP, a factorului 3 plachetar şi agregarea, determinînd modificări morfologice trombocitare;

— recoltări repetate de sînge pentru investigaţii care pot ajunge la o cantitate de aproximativ 614 ml/an (1 l sînge conţine 150 g hemoglobină, iar 1 g hemoglobină conţine 34,7 mg fier). Se apreciază că aproximativ 30—50 ml sînge este recoltat pentru diagnostic de laborator:

— pierderi de sînge datorate hemodializei cronice:

· heparinizarea circuitului extracorporeal şi mai ales supradozajul heparinic duc la exacerbarea hemoragiilor gastro-intestinale, cutanate, uterine etc.;

· efectuarea operaţiei de şunt: 33-38 ml sînge;

· puncţionarea şuntului — 6 ml (1—52 ml)/şedinţă, ceea ce înseamnă 624—936 ml/an;

· sîngele restant în tulabutură — 2,8 ml (1—31 ml), ceea ce reprezintă 291—435 ml/an;

· sîngele restant în dializor, care este în funcţie de tipul dializorului şi de metoda restituirii, în medie de 2—400 ml/an;

· accidente tehnice (rupere de membrană etc.), cînd cantitatea de sînge pierdut poate ajunge la 500—700 ml.

Făcînd un bilanţ al pierderilor de sînge la bolnavii dializaţi, rezultă că aceştia pierd aproximativ 3 500 ml sînge pe an (între 200—660 ml/lună). În orice caz, pierderile de fier sînt de 2—5 ori mai mari la bolnavii dializaţi decît la cei nedializaţi (1 100—3 000 mg/ an).

În concluzie, în IRC există un bilanţ negativ al fierului în care dominante sînt scăderea aportului şi absorbţiei intestinale, dar mai ales pierderile zilnice de fier. Rezistenţa uimitoare a bolnavilor renali cronici la aceste pierderi de fier se explică prin scăderea progresivă a eritropoiezei, deci şi a nevoilor de fier, ca o consecinţă a reducerii masei renale funcţionale (deficit de eritropoietină).

4. *Carenţele proteice şi vitaminice.* Bolnavii uremici au regim carenţat în proteine şi vitamine necesare sintezei globinei şi hemului, fapt care concură la producerea anemiei renale. În schimb, bolnavii dializaţi cronic beneficiază de un regim normal în proteine şi cu valoare calorică suficientă. Totuşi,

nu trebuie uitată pierderea de aminoacizi în baia de dializă, realizînd de asemenea o carență de factori nutritivi necesari hemoglobinogenezei.

5. *Transfuziile repetate de sînge* la uremicii dializați comportă multiple pericole: depresie medulară, hemocromatoză, hepatită virală, izoimunizare, suprimarea mecanismului extrarenal de secreție a eritropoietinei etc. De aceea se vor practica transfuzii numai la bolnavii cu hematocrit sub 15%, cardiopatie ischemică sau ateroscleroză cerebrală etc.

Supraîncărcarea cu fier se produce numai în condițiile în care se abuzează de perfuzii cu sînge. Astfel, hemosideroza apare atunci cînd se efectuează mai mult de 1—4 perfuzii pe lună. Ele suprimă eritropoieza și încarcă depozitele de fier (220 mg fier/perfuzie).

S-a constatat că hematocritul este mai mic la bolnavii la care se efectuează perfuzii de sînge repetate decît la cei la care se face o terapie marțială prelungită și în doze corecte.

B. *Scurtarea duratei de viață a hematiilor* la bolnavii cu IRC este o realitate, demonstrată prin numeroase argumente, dintre care menționăm:

a) perfuzia de sînge la un renal cronic este urmată de o deglobulinizare rapidă, cu diminuarea simultană a masei globulare:

b) necropsiile sau examenele histopatologice evidențiază un grad de hemosideroză a organelor bogate în SRH, îndeosebi a splinei;

c) studiul duratei de viață a eritrocitelor marcate cu izotopi radioactivi (^{15}N, ^{59}Fe, ^{51}Cr) a arătat reducerea la 55 și 15 zile, față de normalul de 120 ± 20 zile.

Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor se realizează prin multiple mecanisme, dintre care mai importante sînt:

1. *Acțiunea toxinelor uremice asupra eritrocitelor circulante.* Primele studii privind durata de viață a hematiilor în IRC au fost efectuate de către Emerson și Burbowg (1940), iar Chaplin și Mollison (1953) au demonstrat scurtarea duratei de viață a hematiilor în funcție de gradul IRC. Prin dializă se prelungește durata vieții eritrocitelor, fără a se ajunge la normal, din cauza persistenței altor factori hemolizanți, chiar dacă au fost eliminați produșii toxici. Factorii răspunzători de scurtarea duratei de viață sînt acidoza, compușii fenolici și derivații de metilguanidină, care duc la modificări metabolice eritrocitare

Perfuzia eritrocitelor de la uremici la subiecții sănătoși duce la normalizarea duratei lor de viață și invers. Acest fapt constituie dovada acțiunii toxinelor uremice asupra hematiilor și pledează pentru mecanismul extracorpuscular al hemolizei.

În uremie, datorită toxinelor, se produce blocarea unor enzime care afectează glicoliza anaerobă, șuntul pentozic și sinteza de glutation redus. Toate acestea au un efect negativ asupra pompei de Na^{+}/K^{+}. Retenția de Na^{+} în eritrocit cu pierderea extraeritrocitară a K^{+}, duce la modificarea raportului între volumul și suprafața eritrocitară, cu consecințe asupra plasticității eritrocitare, care fac imposibilă trecerea lor prin porii membranelor capilare.

S-a demonstrat existența unei autohemolize *in vitro* a hematiilor uremice, care se corectează prin ser normal sau dializă.

Scurtarea vieții eritrocitelor a fost atribuită plasmei, dar cercetarea anticorpilor antieritrocitari și a influenței ureei asupra fragilității eritrocitelor au rămas fără rezultate. Cu toate eforturile făcute, pînă în prezent nu s-a descoperit vreo substanță hemolizantă în plasma bolnavilor renali și nu s-a putut face nici o corelație între gradul retenției de uree, creatinină sau acid uric și deglobulinizare. Autogrefele de rinichi prelungesc durata de viață a eritrocitelor, sugerînd că în condițiile suferinței renale ar fi vorba de scă-

derea sau absența unui factor protector al deglobulinizării.

Recent, scurtarea duratei de viață a eritrocitelor a fost atribuită derivaților de guanidină (metilguanidina și acidul guanidinacetic), compușilor fenolici și acidozei. În mecanismul hemolizei trebuie reținute și modificările compoziției eritrocitelor.

2. *Deficitul de vitamina B_{12} și acid folic. Vitamina B_{12} (ciancobalamina)* este indispensabilă organismului. Un regim alimentar normal aduce organismului 10-30 γ vitamină B_{12}, din care se absoarbe numai 1-5 γ, restul eliminîndu-se prin fecale. În condițiile administrării orale de vitamină B_{12} în cantități mari, se absoarbe prin difuziune pasivă 1% din doza administrată

Prin metodele biologice și radioizotopice s-a arătat că ciancobalaminemia normală este cuprinsă între 200-900 γ/ml, iar cînd scade sub 100 γ/ml apar modificări citologice.

Depozitele de vitamina B_{12} conțin 2 000-5 000 γ, care sînt suficiente pentru a preveni apariția de modificări citologice timp de 3-5 ani în absența aportului. Locul principal de depozitare îl constituie ficatul, urmat de rinichi și mușchi.

Eliminarea globală zilnică de vitamină B_{12} este de 2,5 γ, din care 0,25 γ se elimină prin urină, iar restul prin secreții digestive, descuamări epiteliale etc.

Vitamina B_{12} joacă rol de coenzimă, realizînd transportul de hidrogen intermolecular (reacție de reducere), intramolecular (reacție de izomerizare) și transportul unei grupări metil (reacție de metilare). La om a fost demonstrată numai reacția de izomerizare a metilmalonil-CoA în succinil-CoA în cadrul metabolismului acidului propionic, explicînd eliminarea urinară crescută de acid metilmalonic în deficitul de vitamină B_{12}.

În IRC s-a demonstrat existența unui ciclu enterohepatic al vitaminei B_{12}, 3/4 din vitamina excretată biliar se reabsoarbe. La bolnavii renali cronici concentrația plasmatică a vitaminei B_{12} este diminuată datorită scăderii absorbției intestinale de vitamină B_{12}, iar la cei dializați și a pierderilor în baia de dializă prin membranele semipermeabile.

Deficitul de vitamină B_{12} determină megaloblastoză medulară, din cauza deficitului sintezei ADN. În final, se ajunge la un asincronism de maturație nucleocitoplasmatic eritroblastic; nucleul rămîne mare, „tînăr“, în timp ce citoplasma este maturizată. De aici, o hematopoieză ineficientă și apariția de macrocite în sîngele periferic. La renalii cronici macrocitoza presupune scăderea cu 1/2-1/3 a duratei de viață a eritrocitelor.

Acidul folic (pteroilmonoglutamic) se găsește sub formă de poliglutamat în alimente, în special în conopidă, spanac, salată, pepene, ciuperci, ficat și rinichi. Întrucît organismul uman nu poate sintetiza folații este dependent de aportul alimentar, care este de 50-100 γ/zi. La nivelul intestinului, poliglutamații sînt deconjugați de către enzime specifice și transformați în forme active, absorbabile și utilizabile.

Concentrația serică a folaților este de 6-12 γ/ml. Locul principal de depozit al folatului este ficatul, rezervele ajungînd 3-5 luni în absența aportului. Excreția folaților se face în special prin rinichi și este de aproximativ 40 γ/zi.

Acidul folic are tot rol de coenzimă, dar pentru a fi activ el este redus de către dehidrofolatreductază în acid tetrahidrofolic (FH_4). Acțiunea de coenzimă presupune transferul unor radicali de „carbon activ“ (formil-CHO, metenil-HC, metilen-CH_2, metil-CH_3, hidroximetil-H_2C-OH) și sinteza bazelor aminice purinice și pirimidinice. În IRC scăderea folaților serici este datorată lipsei de activare a acidului folic și la cei dializați și pierderilor de acid folic

în baia de dializă, din cauza carenței de fier și vitamină B_{12}.

Carența de acid folic contribuie la megaloblastoza renalilor cronici, precum și la accentuarea hemolizei.

3. *Hemoliza microangiopatică* apare ca o consecință a fragmentării mecanice a eritrocitelor. Schwartz și Motto (1949) au descris primii eritrocite zdrențuite, numite celule „burr" la bolnavii cu uremie și neoplasm gastric, iar Monros și Strauss (1953) găsesc eritrocite fragmentate în purpura trombocitopenică trombohemolitică (PTT), explicată prin fragmentarea eritrocitelor în vasele mici alterate.

Brain, Dacie și Hourithane (1962) preiau această concepție și introduc noțiunea de anemie hemolitică microangiopatică. La baza acesteia stă fragmentarea mecanică a eritrocitelor în toate circumstanțele patologice în care apar alterări ale microcirculației: uremie, dializă extracorporeală, neoplazii, PTT, coagulare intravasculară diseminată, disgravidie tardivă, proteze vasculare, hemangioame.

Deci, *primum movens* îl constituie alterarea vaselor microcirculației, locale sau generalizate, primitive sau secundare. Modificările vasculare primitive apar ca rezultat al acțiunii directe asupra vaselor mici (hipertensiune arterială malignă), în timp ce modificările vasculare secundare presupun că factorii etiologici (infecții, endotoxine, tromboplastină tisulară, complexe AG-AC) acționează indirect, prin intermediul coagulării intravasculare diseminate (CID).

Modificările de bază ale vaselor mici constau, pe de o parte în îngustarea lumenului iar, pe de altă parte, în depozitarea de fibrină pe pereții acestora, care devin astfel rugoși și constituie un obstacol pentru eritrocitele circulante. Lovirea eritrocitelor circulante de microtrombii parietali de fibrină, va fi urmată de ruperea, fragilizarea mecanică și reținerea de către SRH, sau secționarea lor de către filamentele de fibrină asemănător unei „ghilotine". Acest ultim fenomen, se petrece cu hematiile care au o anumită viteză de circulație.

Fragmentarea eritrocitelor duce la apariția a numeroase forme anormale, dintre care cele mai multe sînt „în coif", microsferocite, eritrocite triunghiulare, eritrocite „în coajă de ou" etc. Apariția acestor eritrocite anormale permite sechestrarea și liza lor în SRH sau la nivelul microcirculației alterate. Prin fragmentare eritrocitele eliberează în plasmă o parte din hemoglobină, material precoagulant și ADP, ceea ce duce la întreținerea procesului de agregare plachetară și depunere de fibrină. De aici rezultă că CID poate fi atît cauză cît și efect al fragmentării eritrocitelor.

Fragmentarea eritrocitelor are loc ori de cîte ori există depozite intravasculare de fibrină. Microscopia electronică și metodele de imunofluorescență au evidențiat prezența de fibrină, fibrinogen sau material fibrinoid la nivelul vaselor și capilarelor glomerulare în foarte multe nefropatii. Aceasta explică prezența acestui fenomen în orice glomerulopatie, cu sau fără insuficiență renală (glomerulonefrite, sindrom nefrotic, nefropatii din bolile de colagen, nefroangioscleroză malignă, nefropatia gravidică, rinichiul de rejet etc.). În hipertensiunea arterială malignă, prezența leziunilor vasculare renale de necroză fibrinoidă și proliferarea endotelială reprezintă cauza excluderii funcționale a glomerulilor, cu apariția insuficienței renale. Aceste leziuni, care apar secundar fenomenului de coagulare intravasculară din rinichi și apariției de trombi, întrețin și malignizează hipertensiunea arterială și antrenează secundar anemia hemolitică microangiopatică.

Coagularea intravasculară renală se întîlnește și în PTT, necroza corticală acută, disgravidia preeclamptică, în care apare secundar și anemie hemolitică microangiopatică.

În anemia hemolitică microangiopatică există un consum crescut de fibrinogen în procesele de coagulare intravasculară şi cu toate acestea fibrinogenemia este în limite normale, ceea ce demonstrează capacitatea de sinteză crescută a ficatului.

La bolnavii dializaţi cronic, protezaţi vascular sau binefrectomizaţi în anemia hemolitică microangiopatică nu există un consum crescut de fibrinogen şi deci nu sînt crescuţi nici produşii de degradare a fibrinei (PDF).

Anemia hemolitică microangiopatică este un sindrom care apare secundar unei boli generale sau locale cunoscute, în care există un proces de coagulare intravasculară localizat în rinichi şi poate fi recunoscut doar pe baza unor investigaţii precise, orientate în acest sens. Diagnosticul acestei complicaţii se bazează pe următoarele elemente:

— prezenţa leziunilor vaselor mici la biopsia renală sau examenul fundului de ochi;

— anemie normocromă cu eritrocite fragmentate, peste 1%, eritrocite „în coif", sferocite;

— scăderea duratei de viaţă a eritrocitelor marcate cu ^{51}Cr;

— reticulocitoză (dacă măduva osoasă nu este deprimată)

— evidenţierea produşilor de degradare a fibrinei;

— creşterea bilirubinei indirecte şi a urobilinogenului;

— testul Coombs negativ;

— leucocitoză (dificil de interpretat în IRC)

— trombocitopenie prin consum;

— consum crescut al factorilor coagulării V, VIII, IX, XI;

— teste de fibrinoliză normale;

— catabolism crescut al fibrinogenului (evidenţiat prin marcare cu ^{131}I).

Transportul de oxigen şi curba de disociere a oxihemoglobinei în anemia renală. Orice anemie scade capacitatea sîngelui de a transporta oxigenul spre ţesuturi, determinînd hipoxie tisulară. Odată apărută, aceasta pune în joc mecanisme compensatorii: respiratorii (hiperventilaţie), cardiace (creşterea minut-volumului) şi periferice (scăderea afinităţii pentru oxigen a hemoglobinei şi deci eliberarea acestuia mai uşor ţesuturilor). În plus, în anemia renală creşte secreţia de eritropoietină extrarenală.

În anemia renală, ca în orice altă anemie, disocierea oxihemoglobinei creşte (deviere la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei), în scopul ameliorării hipoxiei tisulare. Cum în uremie există acidoză metabolică, creşterea cedării oxigenului oxihemoglobinei la nivelul ţesuturilor a fost atribuită fenomenului Bohr. Ca urmare a acidozei şi a creşterii capacităţii de cedare a O_2 la nivel tisular, un renal cronic cu hemoglobină de 3% poate supravieţui fără acuze subiective. Corectarea izolată, bruscă, a acidozei, fără a corecta şi anemia, poate antrena fenomene de hipoxie tisulară (în special cerebrală şi coronariană), datorită anulării efectului favorabil al fenomenului Bohr.

Devierea spre dreapta şi aplatizarea curbei de disociere a oxihemoglobinei au fost demonstrate la bolnavii dializaţi cronic în condiţii de pH normal, dovadă că devierea curbei nu se datorează efectului Bohr (acidozei), ci creşterii cantităţii de 2-3-difosfoglicerat (2,3-DPG) din hematii, datorită retenţiei de fosfaţi în ser şi hipoxiei tisulare. Molecula de 2,3-DPG pătrunde între cei 4 monomeri de hemoglobină şi determină fixarea mai labilă a oxigenului şi cedarea mai rapidă la nivel tisular pînă la desaturarea totală. Iată de ce hipoxia tisulară nu este aşa de importantă în raport cu gradul anemiei.

Din datele prezentate mai sus privind afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei în uremie, rezultă unele concluzii terapeutice de importanţă foarte mare şi anume că reducerea bruscă a fosfatemiei, corectarea rapidă a acidozei

sau transfuzia de sînge vechi (stocarea scade profund conţinutul în 2,3-DPG al eritrocitelor) pot diminua oxigenarea tisulară la valori critice cu consecinţe fatale.

Anemia renală concură, alături de vasoconstricţie şi depozitarea cromogenilor în plexurile vasculare subdermice, la producerea unei palori teroase, caracteristică suferinţelor renale cronice. În general, anemia este bine suportată datorită acidozei metabolice, care evoluează paralel şi care favorizează intervenţia fenomenului Bohr.

Tegumentele sînt uscate, cu descuamări furfuracei, datorită tulburărilor în regenerarea epidermului prin hipoxia tisulară cronică. Pe parcursul evoluţiei, anemia antrenează astenie fizică şi psihică, ameţeli, cefalee, tulburări de vedere, dureri anginoase etc., care se intrică cu celelalte manifestări ale IRC. În orice caz, anemia renală poate fi influenţată în evoluţie de multipli factori, care acţionează prin mecanisme variabile. La bolnavii dializaţi anemia se agravează consecutiv intervenţiei unor multipli factori, unii constanţi, alţii posibili (tabelul XIX).

TABELUL XIX

FACTORI AGRAVANŢI AI ANEMIEI RENALE LA DIALIZAŢII CRONIC

Constanţi	—	Rezidiu în aparat
	—	Control biochimic periodic
	—	Traumatizarea eritrocitelor
Posibili	x	Septicemie
	x	Infecţia protezei vasculare
	x	Febră subst. pirogene
	e	Fenomen hemoragic
	e	Ruptură membrană
	e	Sîngerare fistulă
	e	Distrugere şunt
	e	Coagulare aparat
	x	Sindrom de sotto dialisi
	+	Nefrectomie bilaterală
	+	Transfuzii repetate
	x	HTA malignă
	x	Hemoliză prin medicamente
		Restricţie dietetică

Legendă x — mecanism hemolitic
e — carenţă de fier
+ — deficit de eritropoietină

La factorii patogenici se adaugă şi factori specifici bolii de fond care a determinat IRC:

— hemoptizii repetate în sindromul Goodpasture, datorită lezării membranei bazale alveolare;

— hemoragii intestinale, cutanate, articulare din nefropatia glomerulară a purpurei reumatoide;

— hemoliză autoimună în nefropatia lupică, la care se adaugă distrugerea mecanică a eritrocitelor datorită angeitei lupice. Acest mecanism este valabil şi în sindromul hemolitic uremic şi în PTT;

— infiltrare plasmocitară a măduvei osoase în nefropatia mielomatoasă etc.;

— dislocarea măduvei osoase prin ţesut fibros în caz de hiperparatiroidism (osteita fibroasă).

Anemia renală are deci o patogenie complexă la care concură mai mulţi factori (fig. 68).

Hemodializa cronică duce la remiterea uremiei şi implicit la creşterea duratei medii de viaţă a eritrocitelor, reducerea diatezei hemoragice şi creşterea sensibilităţii măduvei osoase la eritropoietină. În schimb, pierderile de sînge generate de dializă şi de controalele biologice repetate sînt factori de agravare a anemiei. În etapa actuală, singurul remediu eficace al anemiei renale îl constituie transplantul renal.

Policitemia de origine renală

Policitemia de origine renală apare des în tumorile renale (0,8-4,9%), dar şi în alte afecţiuni renale, cum ar fi: polichistoza renală, hidronefroza şi tuberculoza renală. Dintre tumorile renale menţionăm: chisturile hemangioblastice, sarcomul renal, metastazele carcinomatoase etc. Nu se cunoaşte mecanismul policitemiei, dar este posibil ca tumoarea renală să stimuleze producţia de eritropoietină. Abla-

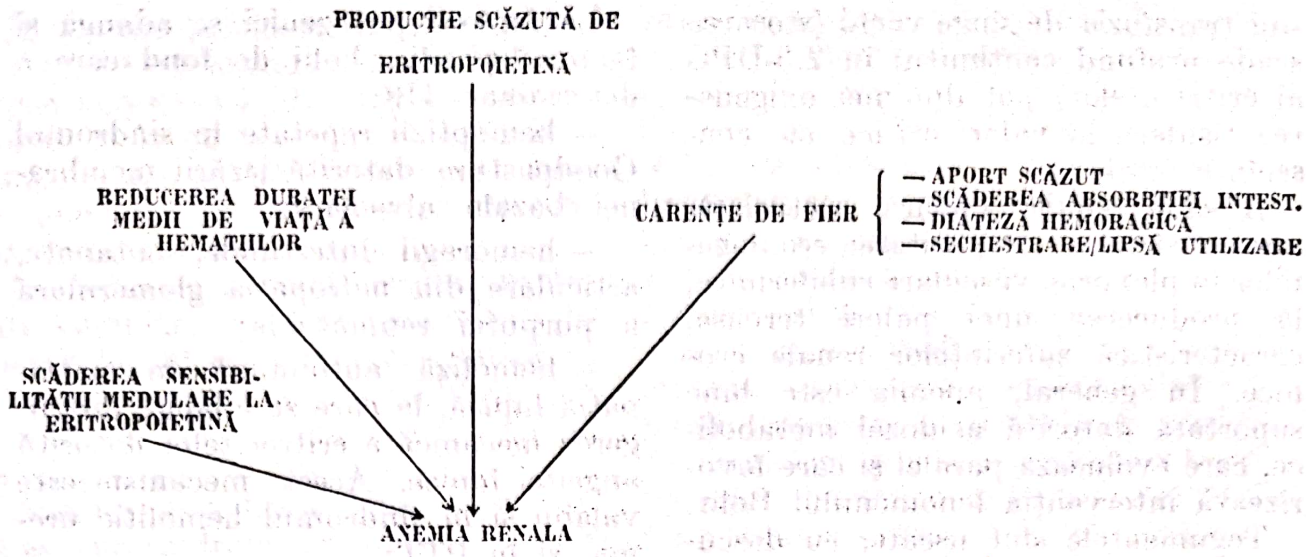


Fig. 68 — Patogenia anemiei renale.

ția tumorii renale sau tratarea celorlalte afecțiuni amintite duce la revenirea la normal a numărului de eritrocite după interale variabile de timp.

Tulburările hemoragipare

În IRC poate să apară un sindrom hemoragipar cu patogenie mixtă (trombocitopenie + coagulopatie + vasopatie), elementul dominant constituindu-l factorul trombocitar. Nu există vreo corelație între gradul retenției azotate și intensitatea diatezei hemoragice. Mulți autori atribuie tulburările hemoragipare din IRC acidului guanidinsuccinic și acizilor fenolici.

Numărul de trombocite în sîngele periferic la renalii cronici este normal sau ușor scăzut, trombopeniile importante fiind consecința altor factori intercurenți. Deși numeric normale, trombocitele sînt caracterizate la cei cu IRC prin scăderea formării sau eliberării factorilor III și IV trombocitari, tulburări care explică scăderea adezivității — agregabilității trombocitare. Timpul de sîngerare este prelungit, consumul protrombinei modificat. În plus, s-au găsit valori crescute ale factorilor I și VIII ai coagulării și scăderi ale factorilor V și VII. Aceste modificări izolate nu determină sindromul hemoragipar, ci doar în asociere cu creșterea permeabilității sau a fragilității vasculare produsă de toxinele uremice. În cazul instituirii hemodializei cronice, factorilor patogenici menționați li se pot adăuga și alții, cum ar fi: heparinizarea, lezarea traumatică a trombocitelor, dializarea sau absorbția anumitor substanțe de coagulare pe membrana de dializă etc.

Manifestările clinice ale sindromului hemoragipar sînt variabile și de intensități diferite: eschimoze, epistaxis, hemoragii profuze digestive, hemoragii în seroase (meninge, pleură, pericard etc.).

În concluzie, sindromul hemoragipar din IRC se datorează mai multor factori:

— scăderea numărului dar, mai ales, a calității trombocitelor;

— diminuarea unor factori plasmatici ai coagulării, îndeosebi ai complexului protrombinic;

— creșterea fragilității capilare obiectivizată prin testul garoului pozitiv.

La bolnavii dializați există uneori hipercoagulabilitate, datorită mai multor factori: hiperlipoproteinemia, *rebound*-ul postheparinic, încetinirea fluxului sanguin datorită hipertensiunii

arteriale postdializă, creşterea numărului fracţiunilor rezultate din fibrinoliză. Lurie şi Denson au pus în evidenţă un factor plasmatic care rămîne pe membrana de dializă şi care face sîngele extracorporeal hipercoagulabil.

Importanţa practică a cunoaşterii acestui aspect rezidă în stabilirea cauzei trombozei şunturilor:

a) agregarea trombocitelor;

b) deficitul factorilor plasmatici ai coagulării.

VI. Tulburările cardiovasculare

Ca o consecinţă a multiplelor dezordini biochimice, hematologice şi mai ales a modificării funcţiei endocrine a rinichiului, în IRC apar numeroase tulburări cardiovasculare, legate fie de insuficienţa renală, fie de prezenţa hipertensiunii arteriale existente în cursul bolii renale respective. Dintre tulburările cardiovasculare cele mai importante sînt:

1. Hipertensiunea arterială (HTA)

Pe măsura progresiunii IRC, incidenţa HTA creşte, fiind prezentă la 80% din bolnavii cu IRC al căror *clearance* la creatinină este sub 10 ml /min. Dozarea reninei plasmatice a arătat valori crescute la 35% din bolnavii cu glomerulonefrită şi numai în 8% din cei cu pielonefrită. Bolnavii cu IRC care au valori tensionale normale sau scăzute sînt purtători ai unei nefropatii interstiţiale sau obstructive. La aceştia, leziunile tubulare sînt dominante şi are loc o pierdere de sare.

Studiul patogeniei HTA din IRC a dus la identificarea a două forme:

a) HTA hipervolemică („volum dependentă“) datorită tulburării bilanţului sodiului şi al apei, avînd o frecvenţă de 85—90% şi răspunzînd la terapia prin hemodializă. Acest tip de HTA apare ca o consecinţă a unui bilanţ sodic şi hidric pozitiv, datorat fie regimului dietetic hipersodat, fie incapacităţii rinichiului de a elimina sodiul şi apa. Iniţial, apar creşteri ale greutăţii corporale, ale volumului lichidian extracelular, inclusiv a celui sanguin, ale cantităţii totale de sodiu, pentru ca în final să apară insuficienţa cardiacă. La aceşti bolnavi minut-volumul cardiac este crescut, renina este normală, la fel şi rezistenţa periferică.

b) HTA normovolemică („renin dependentă“) are frecvenţa de 10—15% şi este caracterizată prin scăderea sodiului plasmatic, a sodiului de schimb, a volumului sanguin şi, în general, a volumului extracelular. În schimb, renina, angiotensina, aldosteronul plasmatic şi rezistenţa periferică sînt crescute. Presiunea sistolică şi diastolică sînt crescute în clinostatism, pentru ca în ortostatism să apară o hipotensiune marcată. Hemodializa cu ultrafiltrare crescută nu corectează presiunea arterială chiar cînd se ajunge la „greutatea ideală“. Este semnificativ faptul că orice modificare a spaţiului lichidian extracelular, mai ales prin ultrafiltrare, provoacă hipotensiune importantă, mai ales la persoanele tratate cu antihipertensive în doze mari. Bolnavii cu acest tip de HTA prezintă des simptome cerebrovasculare trecătoare, cu tulburări de vedere, sîngerări retiniene, amauroză, crize grave de HTA cu tulburări de cunoştinţă etc. De asemenea, găsim la aceşti bolnavi anorexie, apatie şi sete intensă. De multe ori, această HTA îmbracă aspectul malign.

Medicaţia hipotensivă în doze foarte mari şi ultrafiltrările forţate repetate pot determina hipotensiuni grave, pasagere, cu consecinţe dezastruoase. Singura măsură terapeutică eficace o constituie binefrectomia. La 90% din bolnavi, tensiunea arterială se normalizează imediat postoperator sau la cîteva săptămîni. La aceşti bolnavi se constată scăderea mai pronunţată a aldosteronului plasmatic decît a reni-

nei, în schimb, se înregistrează o creștere a natremiei datorită probabil descărcării Na^+ din celule. Creșterea concentrației sodiului în peretele vascular, mai ales în celula musculară, duce la creșterea sensibilității acesteia la angiotensină.

Din cele de mai sus rezultă că geneza HTA din IRC nu este unitară. La producerea ei, stă interacțiunea dintre renină, aldosteron și modificările electrolitice. În IRC relația dintre sodiu, renină și presiunea arterială poate fi perturbată, astfel încît răspunsul reninei la supraîncărcarea sau depleția volumului extracelular poate fi scăzut. Unii cercetători au găsit la uremicii hipertensivi reninemia și angiotensinemia crescute comparativ cu volumul plasmatic și sodiul de schimb. În ultimul timp, au fost evidențiați antagoniști ai angiotensinei, ceea ce complică oarecum problema. De asemenea, nu trebuie omis rolul catecolaminelor în geneza HTA din IRC, mai ales că nivelul acestora crește odată cu agravarea IRC.

2. *Pericardita*

Pericardita, descrisă de Bright în anul 1827 și considerată drept „clopotul de moarte" al uremicilor, a fost pusă pe seama IRC de către Treube. Ea apare de regulă în faze mai avansate ale IRC, este o pericardită uscată, exprimată prin dureri sau opresiune precordială, frecătură pericardică perceptibilă la palpare, dar și la auscultație, mai ales la bază sau pe toată aria cardiacă. Uneori, poate să apară un discret epanșament serofibrinos pericardiac, foarte bogat în fibrină și uree și care nu poate fi evidențiat nici clinic și nici radiologic. Foarte rar, exsudatul pericardic este hemoragic.

Patogenia pericarditei uremice a fost interpretată diferit, emițîndu-se numeroase ipoteze, dintre care menționăm:

a) teoria toxică consideră că pericardita este o consecință a hiperazotemiei, întrucît apare frecvent cînd ureea sanguină depășește 250—300 mg/100 ml. Dar s-au observat pericardite și la niveluri inferioare ale ureei sanguine (sub 100 mg/100 ml), precum și persistența sau apariția de pericardite în condițiile hemodializei iterative. În plus, experimental, injecția intrapericardică de uree nu provoacă leziuni inflamatorii ale acestei seroase;

b) Widal și Weil puneau apariția pericarditei pe seama unor cauze mecanice: supraîncărcarea hidrică și hipertrofia cardiacă, care ar duce la „surmenarea sinovialei cordului";

c) teoria infecțioasă se sprijină pe faptul că în unele cazuri s-au putut identifica germeni în exsudatul pericardic sau exsudatul avea caracter purulent. Această ipoteză este susținută în special de Merrill, fără a putea fi demonstrată în toate cazurile;

d) pericardita uremică ar apare ca o reacție secundară a unei miocardite uremice subiacente, similar pericarditei din infarctul miocardic. Dar această ipoteză nu poate fi reținută întrucît leziunile miocardice sînt nespecifice, se pot întinde la întregul miocard fără a se limita la stratul epicardic și de multe ori sînt absente;

e) teoria dismetabolică consideră că pericardita apare ca o consecință a unei suferințe celulare generată de modificările electrolitice intra- și extracelulare (mai ales potasice) și de tulburările bioelectrice consecutive. Această ipoteză necesită însă verificări în viitor.

Un aspect foarte important al manifestărilor cardiace îl constituie *suferința miocardică*, apărută și în afara hipertensiunii arteriale, ca rezultat al tulburării homeostaziei electrolitice și în special a K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, precum și a tulburării echilibrului acido-bazic. Alteori, există suferință miocardică fără a putea găsi tulburările menți-

nate, în asemenea situaţie fiind vorba de tulburări metabolice generale cu răsunet asupra miocardului. Oricum, suferinţa miocardică, chiar dacă nu se însoţeşte de manifestări clinice, este evidenţiată prin trasee ECG. Semnificativ este faptul că de cele mai multe ori se asistă la ameliorări pînă la reveniri la normal ale traseelor electrice sub terapie cu rinichi artificial.

Ca expresie a suferinţei miocardice scade forţa de contracţie miocardică, ceea ce duce la asurzirea zgomotelor, puls mic, evoluînd pînă la apariţia unei insuficienţe cardiace energodinamice (zgomotul al II-lea precede unda T — Hegglin). Alteori, poate să apară edem pulmonar acut sau chiar insuficienţă cardiacă globală. În orice caz, la originea suferinţei miocardice stau hipertensiunea arterială şi tulburările hidro-electrolitice, tulburări frecvente în IRC.

Interesant de cercetat este fundul de ochi (FO), care prezintă modificările ce evoluează în 4 stadii:

— Stadiul I: artere pline cu reflexe aurii — artere în „sîrmă de cupru" —, vene pline, unele în tirbuşon, se încrucişează cu arterele, dînd impresia strangulării (semnul Gunn-Salus).

— Stadiul II: arterele îşi pierd transparenţa şi conturul regulat, datorită unor îngroşări parietale, apar focare degenerative, mici hemoragii, uneori tromboze ale venei centrale a retinei. Stadiul I şi al II-lea reprezintă, de fapt, un FO hipertensiv.

— Stadiul III: retinită angiospastică, arterele apar înguste, cu reflexe lucioase, arteriole foarte strîmtate, există fenomenul încrucişării, papile hiperemice cu limite nucleare, edem al papilei, apar fine hemoragii şi focare degenerative.

— Stadiul IV: arterele sînt foarte îngustate cu reflexe lucioase, artere în „sîrmă de argint", cu calibru variabil, vene şi venule îngustate, alteori, hemoragii papilare, edem peripapilar, multe focare de degenerescenţă albicioasă sub forma unor „stropi de var".

VII. Tulburările metabolismului intermediar

În IRC există tulburări semnificative ale metabolismului intermediar, explicînd unele din manifestările clinice ale acesteia.

1. *Tulburările metabolismului lipidic*

Studiul metabolismului lipidic la bolnavii cu IRC nedializaţi a pus în evidenţă frecvent creşterea trigliceridelor şi a pre-β-lipoproteinelor (hiperlipoproteinemie tip IV). În general, trigliceridele înregistrează valori medii de 275—300 mg/100 ml, iar colesterolul şi fosfolipidele au fost găsite normale.

Creşterea izolată a trigliceridelor şi a lipoproteinelor cu densitate mică se explică prin tulburări de aport, transport, sinteză şi catabolism.

a) Dieta bogată în grăsimi libere şi glucide, care se dă obişnuit bolnavilor renali cronici pentru acoperirea nevoilor calorice, poate contribui la producerea hipertrigliceridemiei;

b) Transportul trigliceridelor se efectuează cu ajutorul proteinelor sintetizate de ficat, iar în condiţiile în care, datorită sintezei în exces a acestora, se ajunge la epuizarea hepatocitului, se înţelege că apare hipertrigliceridemia.

c) Sinteza hepatică crescută reprezintă elementul hotărîtor al creşterii trigliceridelor. Aceasta se explică prin creşterea insulinemiei bazale şi a STH, acumularea unor metaboliţi ai triptofanului, a unor aminoacizi cetoformatori precum şi a metilguanidinei.

d) Scăderea lipoproteinlipasei, mai ales la bolnavii cu anemie severă, concură la producerea hipertrigliceridemiei. În prezent, nu se cunoaşte în ce stadiu al IRC apare hipertrigliceridemia şi nici nu a fost pusă în evidenţă o

anumită cauză de alterare renală care să fie răspunzătoare de tulburările lipidice respective.

La bolnavii cu IRC dializaţi regimul dietetic bogat în glucide şi fără grăsimi nu determină creşterea trigliceridelor, în schimb, regimul hipocaloric şi sărac în glucide normalizează profilul lipidic. Mai mult, s-a observat că LDL şi VLDL au o mobilitate electroforetică anormală datorită conţinutului lor crescut în trigliceride. Datorită acestor fapte, mulţi autori reclasează hiperlipoproteinemia dializaţilor în tipul III Fredrickson. (fig. 69).

Heparinizarea din cursul dializei, creşte catabolismul VLDL, scăzînd astfel temporar trigliceridele. La aceşti bolnavi, testosteronul şi fluoximetholonul provoacă creşterea trigliceridelor, în timp ce la bolnavii cu IRC nedializaţi noretandrolonul determină scăderea lor. În lumina acestor date se va manifesta prudenţă faţă de regimurile hipercalorice şi administrarea abuzivă de androgeni la bolnavii dializaţi.

Prezenţa tulburărilor lipidice explică incidenţa crescută a leziunilor de ateroscleroză precoce la renalii cronici şi mai ales la cei dializaţi. S-a constatat că dializarea bolnavilor sub 25 de ani are riscuri mai mici privind ateroscleroza. Indiferent de vîrstă, după 10 ani de dializă s-a constatat că mortalitatea este peste 50%, datorită infarctului miocardic, accidentelor vasculo-cerebrale şi insuficienţei cardiace.

Dealtfel, risc cardiovascular există şi la bolnavii transplantaţi renal. La aceştia, s-au găsit creşteri ale valorilor colesterolului şi β-lipoproteinelor (tip II Fredrickson). Este cunoscut faptul că la populaţia normală, factorii de risc cardiovasculari sînt consideraţi: hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, intoleranţa la glucide şi fumatul. Comparativ cu aceştia, la bolnavii cu IRC se pot reţine ca factori de risc cardiovascular următorii: hipertensiunea arterială, hiperuricemia, calcificările vasculare date de hiperparatiroidism, intoleranţa la glucide şi hiperlipoproteinemia. Nu se ştie însă dacă ateroscleroza precoce este mai frecventă la bolnavii cu IRC comparativ cu restul bolnavilor.

2. *Tulburările metabolismului glucidic*

Tulburările metabolismului glucidic apar la 55—50% din bolnavii cu IRC nedializaţi, se datorează toxinelor uremice şi constau în tulburări de utilizare a glucozei de către ţesuturile periferice, tulburări ale glucogenogenezei hepatice şi creşteri ale insulinemiei. Glicemia *à jeun* este normală, în schimb, toleranţa la glucoză este scăzută, acizii graşi liberi (crescuţi în diabet) sînt normali, captarea glucozei în timpul perfuziei cu insulină exogenă este întîrziată şi scăzută. Aceleaşi tulburări apar după tolbutamidă, în ciuda insulinemiei crescute. Creşterea insulinemiei se explică prin:

— activarea celulelor β-pancreatice, datorită deficitului de utilizare periferică a glucozei;

— scăderea pierderilor urinare şi a catabolismului insulinei la nivelul nefrocitelor proximale, datorită reducerii masei parenchimului renal, cunoscut fiind rolul rinichiului în metabolizarea insulinei;

— lipsa de utilizare periferică a insulinei.

Creşterea insulinemiei explică îmbunătăţirea metabolismului glucidic la diabeticii care fac IRC, precum şi reducerea nevoilor de insulină exogenă pe măsura progresiunii nefropatiei diabetice. Cu toată creşterea insulinemiei, toleranţa la glucide este scăzută la bolnavii cu IRC, ceea ce demonstrează rezistenţa la insulină. Pentru aceasta au fost incriminate mai multe mecanisme posibile:

— secreţie de insulină alterată;

— existenţa unui antagonist hormonal circulant al insulinei;

— alterarea metabolismului celular datorită toxinelor uremice.

Cu toate acestea nu se știe dacă secreția de insulină este tulburată în uremie, pentru că este dificil de stabilit dacă modificările insulinei plasmatice reflectă secreția, distribuția, excreția sau catabolismul insulinei.

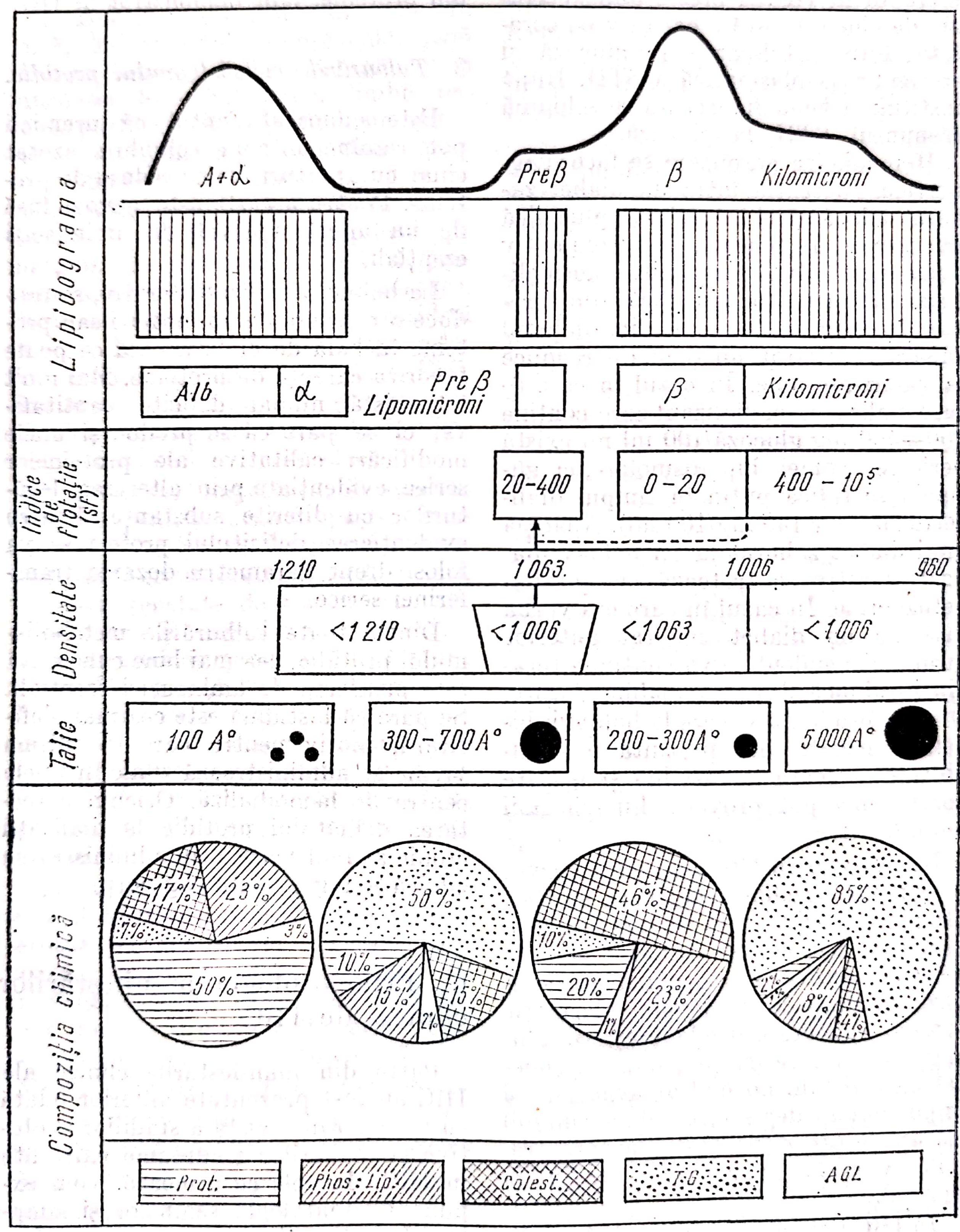


Fig. 69 — Clasificarea lipoproteinelor (după Brochier, M. și Raynau, Ph.).

Unii autori au susţinut că ar fi tulburată eliberarea insulinei, datorită deficitului intracelular de potasiu, magneziu sau malnutriţiei.

Concentraţia *à jeun* a STH este crescută în IRC şi creşte după perfuzia de glucoză, fără a exista vreo corelaţie între intoleranţa la glucoză şi concentraţia plasmatică a STH. După instituirea hemodializei nu se schimbă răspunsul STH la glucoză.

Hemodializa permite a se face diagnosticul diferenţial între un diabet zaharat adevărat şi intorelanţa glucidică din uremie. În general, în aproximativ două săptămîni hemodializa normalizează intoleranţa glucidică din uremie, în timp ce pe cea din diabetul zaharat adevărat nu o poate readuce la valori normale. În cazul în care se face dializa cu un dializant care conţine 200—400 mg glucoză/100 ml nu există pericolul comei hiperosmolare, ci glicemia se ridică puţin în timpul dializei (de la 90 la 140 mg/100 ml). Apariţia unui diabet zaharat la un bolnav dializat iterativ se tratează cu antidiabetice orale. În cazul în care era vorba însă de un diabet zaharat anterior insulinodependent se va continua terapia insulinică după prealabilă dozare. O mare prudenţă se cere la bolnavii binefrectomizaţi care prezintă o sensibilitate crescută la insulină şi la care dozele mici pot provoca hipoglicemii semnificative.

La bolnavii cu IRC s-au găsit *à jeun*, prin metode radioimunologice, creşteri ale glucagonului, care nu explică însă intoleranţa la glucide, întrucît aceasta se ameliorează după începerea hemodializei, în timp ce glucagonul plasmatic rămîne ridicat. Cauzele creşterii glucagonului nu se cunosc, dar s-a sugerat că rinichiul normal ar avea un rol important în degradarea glucagonuluil La 48 de ore după transplantarea renală valorile glucagonului revin la normal.

În IRC pot să apară crize de hipoglicemie, în special la bolnavii diabetici trataţi cu insulină sau sulfamide antidiabetice. Acest fapt se explică prin scăderea excreţiei şi catabolizării insulinei de către rinichi, dar este posibil să intervină şi scăderea gluconeogenezei din proteine, fapt demonstrat în IRC.

3. *Tulburările metabolismului protidic.*

Este cunoscut faptul că uremicii pot rămîne într-un echilibru azotat chiar cu aporturi foarte reduse de proteine. Pentru aceasta este nevoie însă de un aport adecvat de aminoacizi esenţiali.

La bolnavii dializaţi iterativ, se produce o pierdere de aminoacizi sau proteine în baia de dializă, ceea ce poate favoriza carenţe de proteine. Mai mult nu există numai deficite cantitative, ci se pare că se produc şi unele modificări calitative ale proteinelor serice, evidenţiate prin alterarea legăturilor cu diferite substanţe. Pentru evidenţierea deficitului proteic se va folosi drept parametru dozarea transferinei serice.

Dintre toate tulburările metabolismului protidic, cea mai bine cunoscută este pierderea de aminoacizi esenţiali. Se pare că histidina este cea mai deficitară, motiv pentru care în ultima vreme se administrează zilnic în unele centre de hemodializă. Oricum corectarea deficitului protidic la dializaţii cronic se realizează prin administrarea zilnică a 1 g proteine/kg corp.

C. Fiziopatologia manifestărilor clinice ale IRC

Parte din manifestările clinice ale IRC au fost prezentate anterior odată cu trecerea în revistă a stadiilor evolutive şi a marilor sindroame existente în IRC. În cele ce urmează, vom expune fiziopatologia semnelor şi simptomelor digestive, nervoase, respiratorii, cutanate şi generale.

I. Manifestările digestive

Manifestările digestive pot fi raportate la diferite segmente ale tubului digestiv.

1. Bucale: gust rău sau amar în gură, halenă fetidă amoniacală, jenă în masticație și deglutiție, uscăciunea mucoasei buco-faringiene, limbă uscată, păstoasă, cu depozit brun-negricios și marginile roșii, căpătînd aspectul de limbă prăjită „de papagal" (limbă uremică). Limba poate fi lucioasă, lăcuită, roșie intens, depapilată pe margini, iar mucoasa bucală să prezinte ulcerații sîngerînde și dureroase. Poate să apară stomatită, parotidită uni- sau bilaterală, cu incidență relativ crescută în faza terminală a IRC. Examenele bacteriologice și puncțiile glandei parotide au demonstrat originea infecțioasă a parotiditei.

2. Gastrice: inapetența, la început selectivă pentru carne și pește, devine rapid o adevărată anorexie, însoțindu-se de greutate epigastrică, grețuri, vărsături repetate de suc gastric, alimente, bilă și uneori sînge. Vărsăturile apar ulterior spontan fără eforturi, uneori fără greață mai ales dimineața după prima înghițitură, ușurează bolnavul și permit ulterior alimentația. Ele sînt uneori incoercibile, au miros amoniacal și sînt bogate în uree, NH_3 și creatinină. Pot să apară uneori hematemeze.

Substratul acestor tulburări gastrice îl formează gastrita uremică ulceroasă și intoxicația centrală nervoasă, uneori cu edem cerebral. În orice caz, pentru explicarea vărsăturilor merită reținute tulburările echilibrului hidro-eletrolitic. În clinică, vărsăturile apar ca o consecință a hipotoniei osmotice a plasmei produsă fie prin deperdiții saline, fie prin supraîncărcare hidrică, fie prin ambele mecanisme. Restricția hidrică și aportul salin duc la retrocedarea spectaculoasă a vărsăturilor.

Dializații cronic prezintă în proporție de 75% hipersecreție și hiperaciditate gastrică, iar unii dintre ei fac ulcer gastric sau duodenal.

La baza hipersecreției și hiperacidității gastrice stau următoarele mecanisme:

— creșterea gastrinemiei, datorită lipsei de degradare a acesteia la nivelul rinichiului;

— creșterea gastrinemiei sub acțiunea stimulantă a Ca^{2+} plasmatic, mai ales în condițiile hiperparatiroidismului.

Unii autori însă nu au putut corela creșterea gastrinemiei cu hipersecreția și hiperaciditatea gastrică. Este posibil să fie o asociere fortuită.

3. Intestinale: scaune diareice, abundente, cu mult mucus și chiar striuri sanguinolente, bogate în NH_3 și corpi azotați. La baza acestor tulburări ar sta enterocolita uremică. O tulburare intestinală importantă o constituie balonarea abdominală, ca expresie a unui ileus paralitic: oprirea gazelor și a materiilor fecale, uneori colici abdominale, niveluri de lichid la radiografia abdominală. Dovada originii humorale (hipotonie osmotică, hipokaliemie?) o constituie retrocedarea ei după o ședință de hemodializă.

Din cele de mai sus rezultă că substratul tulburărilor digestive din IRC este constituit de stomatite, gastrite și enterocolita uremică.

Pentru explicarea fenomenelor digestive au fost enunțate multiple ipoteze. Inițial, totul a fost pus pe seama retenției azotate. Dar, s-a constatat că nu există o relație între nivelul retenției azotate și intensitatea manifestărilor digestive, există subiecți cu uree foarte crescută fără tulburări digestive și invers.

Unii autori consideră că fenomenele digestive apar ca o consecință a descompunerii ureei la nivelul tubului digestiv de către ureaze cu formarea de amoniac, care este iritant al mucoasei digestive. Uneori, amoniacul tam-

ponează aciditatea gastrică şi determină mirosul „de urină" al pacientului şi gustul particular în gură. Alţi autori susţin că ureea ar forma cu amoniacul la nivelul tubului digestiv carbamatul de amoniu, care ar fi responsabil de leziunile iritative şi necrotice ale mucoasei digestive. În sfîrşit, alţi autori pun tulburările digestive pe seama alterărilor hidro-electrolitice sau a guanidinei. Hemoragiile digestive au ca substrat ulceraţiile de la nivelul mucoasei tubului digestiv fără a fi obligatorii tulburări ale crazei sanguine. Rareori, aceste ulceraţii pot perfora ducînd la peritonită. Examenele endoscopice digestive au pus în evidenţă edemul mucoasei şi submucoasei gastrice şi intestinale cu hiperemie, hemoragii şi necroze mucoase. În general, lipsesc infiltratele inflamatorii.

4. Pancreasul exocrin este afectat de către „toxinele uremice", îndeosebi de metilguanidină, dar nu se găsesc întotdeauna leziuni de pancreatită. La bolnavii dializaţi cronic lipaza serică este crescută, iar amilaza din sucul duodenal scăzută.

5. Ficatul poate fi coafectat în IRC, în sensul existenţei unor leziuni distrofice. Este greu de spus dacă acestea sînt consecinţe ale intoxicaţiei uremice endogene sau apar secundar terapiei medicamenteoase, regimului dietetic etc.

II. Tulburările nervoase

Tulburările nervoase sînt polimorfe şi constau în:

1. Simptome neuromusculare, exprimate prin dureri şi crampe musculare, care nu sînt altceva decît contracţii clonico-tonice sau tetanice, localizate într-un muşchi sau la un grup de muşchi, mergînd pînă la fibrilaţie musculară — mioclonii. Cînd contracţiile musculare cuprind diafragmul apare sughiţul uremic. Contracturile musculare se datorează hipocalcemiei, dovada constituind-o retrocedarea lor la administrarea de calciu intravenos. Alţii consideră că ele se datorează edemului şi spasmelor cerebrale, realizînd uneori epilepsia renală, sau tulburării kaliemiei şi presiunii osmotice eficace.

2. Polineuropatia periferică este o complicaţie relativ frecventă în IRC, depinzînd de durata uremiei şi de restricţia în proteine. Ea apare mai frecvent la următoarele categorii de bolnavi:

— bolnavii cu regim carenţat în proteine;

— bolnavii dializaţi cronic, cu număr insuficient de ore de dializă pe săptămînă sau cu dialize ineficiente;

— bolnavii luaţi prea tardiv în programul de hemodializă periodică.

Debutează de regulă insidios şi foarte rar în mod exploziv, sugerînd o atingere vasculară. În general, apare cînd creatininemia depăşeşte 6—8 mg/100 ml. Polineuropatia este simetrică, senzitivo-motorie, cu evoluţie progresivă, apărînd iniţial la membrele inferioare. Se exprimă clinic prin dureri vii, impotenţă funcţională, tulburări trofice, tulburări ale sensibilităţii şi reflectivităţii. Un semn clinic foarte precoce îl constituie paresteziile membrelor inferioare şi îndeosebi senzaţie de tălpi care ard (*„burning feet syndrome"*), sau „picioare neliniştite". De asemenea, tot precoce este afectată sensibilitatea profundă care se verifică prin proba sensibilităţii la vibraţii. Pierderea simţului vibrator reprezintă un mijloc simplu şi sigur de a prezice instalarea neuropatiei. La aceste manifestări se adaugă treptat deficite motorii, cu slăbiciune musculară, mers stepat şi apoi paralizii invalidante.

Polinevrita se poate extinde la membrele superioare şi chiar la nivelul sistemului nervos vegetativ. Sînt ci-

tate cazuri de surzenie prin lezarea urechii interne.

Interesant este şi faptul că poate să apară „*flapping tremor*" (întîlnit şi în insuficienţa hepatică şi intoxicaţia cu CO).

Un test obiectiv şi precoce de evidenţiere a neuropatiei periferice îl constituie scăderea vitezei de conducere a influxului nervos periferic (VCN) sub 40 m/secundă cît este normal. Se pare că acest semn precede instalarea manifestărilor clinice.

Anatomopatologic s-au constat degenerarea şi demielinizarea segmentară axonică şi cromatoliza celulelor din cornul anterior. Dealtfel, electromiograma reflectă aceste leziuni:

— reducerea VCN şi păstrarea amplitudinii potenţialelor de acţiune musculară în caz de demielinizare segmentară;

— reducerea potenţialelor de acţiune musculară şi chiar denervare completă în caz de degenerare a axonului.

Neuropatia este rezistentă la terapia cu vitamine din grupul B, se ameliorează în cîteva luni sub hemodializă şi dispare complet după transplantul renal. Pînă în prezent nu se cunoaşte cauza precisă a neuropatiei. Au fost incriminate mai multe posibilităţi dintre care două merită a fi reţinute:

— retenţia unei substanţe inhibitorii a transketolazei, — enzimă tiamindependentă cu rol important în păstrarea integrităţii tecii mielinice axonice;

— acumularea de mioinozitol, degradat în condiţii normale de către rinichi.

Nici unul din aceste mecanisme nu a fost dovedit pînă acum.

3. Encefalopatia uremică exprimată prin: astenie fizică şi psihică, obnubilare, somnolenţă, confuzie pînă la delir, cefalalgie, crize comiţiale, contracturi extrapiramidale generalizate şi chiar comă uremică; alteori, se constată euforie nemotivată, agitaţie, insomnii rebele, anxietate. Examenul fizic evidenţiază semne de reacţie meningeală (cefalee intensă, Kernig, Brudzinski pozitive), exagerarea reflexelor osteotendinoase pînă la clonus, convulsii. În raport cu predominanţa unor semne, întîlnim diferite forme nervoase în IRC: cefalalgice, convulsivante, delirante, paralitice, comatoase.

Studiul sistematic al EEG în IRC corelat cu cercetarea electroliţilor, echilibrului acido-bazic, retenţiei azotate şi presiunii osmotice a furnizat date importante. Astfel, nu s-a putut face nici o corelaţie între modificările EEG şi cele ale retenţiei azotate, ale echilibrelor acido-bazic sau electrolitic. În schimb, există o legătură netă între modificările EEG şi presiunea osmotică plasmatică. Astfel, hipertonia osmotică eficace duce la anomalii ale EEG, care trădează starea de obnubilare, asociată cu manifestări dureroase şi agitaxie. Invers, scăderea presiunii osmotice eficace duce la apariţie unor modificări electrice de alură comiţială.

Referitor la coma uremică se ştie că nu poate fi explicată prin retenţia azotată, întrucît există bolnavi cu uree sanguină de 4—5 g/100 ml, dar cu un echilibru hidro-electrolitic convenabil, fără a prezenta tulburări nervoase şi invers. Oricum, tulburările cerebrale sînt mult ameliorate sau dispar după instituirea hemodializei periodice.

III. **Tulburările respiratorii**

Tulburările respiratorii sînt de intensitate variabilă, începînd cu o dispnee fără un substrat evident şi terminînd cu edemul pulmonar. Dispneea poate să îmbrace aspectul de respiraţie Küssmaul (cînd domină acidoza), sau Cheyne-Stockes (cînd domină intoxicaţia uremică), cu miros amoniacal al respiraţiei.

Clasic, se descrie „pulmonul uremic" ca fiind un sindrom clinico-radiologic polimorf, legat patogenic de uremie şi caracterizat histologic prin exsudare intra- sau/şi interalveolară cu reacţie

histiomonocitară caracteristică şi prin răspuns particular al marilor celule alveolare.

Anatomopatologic, două elemente sînt caracteristice, dar nu patognomonice, pulmonului uremic: reacţia celulelor alveolare mari şi exsudatul fibrinoid septal sau intraalveolar.

Au fost incriminate multiple mecanisme privind patogenia plămînului uremic (retenţia hidrică, hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă, toxemia uremică, hipoxemia, anemia, modificările proteinelor plasmatice, mecanisme imune alergice), fără a exista dovezi sigure pentru a susţine unul dintre ele. Este posibil ca principalul mecanism să-l constituie modificările cantitative şi calitative ale surfactantului pulmonar, determinate de tulburările hidro-electrolitice, toxice şi metabolice din cursul oricărei insuficienţe renale. Unii autori au descris acest tablou sub denumirea de pneumonie uremică. Radiologic, apare o opacitate în „fluture", de intensitate subcostală, difuză, cu baza la hil şi infrahilar, Clinic există o discrepanţă între dispnee, semnele radiologice şi sărăcia datelor culese prin percuţie şi auscultaţie. Bolnavii cu pulmon uremic pot fi grupaţi în 3 categorii: pulmon uremic cu insuficienţă respiratorie manifestă, pulmon uremic simptomatic şi pulmon uremic asimptomatic sau latent. Întrucît clinic nu există semne patognomonice de plămîn uremic, diagnosticul se formulează pe datele furnizate de examenul radiologic.

Aceste modificări retrocedează la terapia conservatoare a IRC, dar mai ales la hemodializa iterativă.

IV. Semnele cutanate

Tegumentele sînt palide, deoarece marea majoritate a bolnavilor cu IRC prezintă anemie şi, în plus arterioloconstricţie cvasiconstantă. Paloarea are tentă cenuşie, murdară, deoarece există o retenţie de urocromogeni, pe care rinichiul insuficient nu îi poate elimina şi urocromogenii retenţionaţi se oxidează dînd tegumentului tenta caracteristică.

Pielea este uscată, cu descuamare furfuracee, pentru că cei mai mulţi bolnavi sînt deshidrataţi. Uneori, există erupţii urticariene, prurit intens cu leziuni de grataj, peteşii, echimoze, erupţii purpurice. Prezenţa de papule mici, uşor roşii sau palide, pruriginoase poartă denumirea de uremide. Widal şi Weil puneau pruritul pe seama retenţiei azotate, dar practica demonstrează că nu este nici un paralelism între gradul retenţiei azotate şi intensitatea pruritului. Este cunoscut astăzi că pruritul se explică prin depozitarea calciului în plexurile papilare dermice (Maxwell). Sindromul hemoragipar cutanat s-ar datora fragilităţii vasculare, iar manifestările alergice retenţiei produşilor azotaţi care s-ar comporta ca alergeni.

Un semn cutanat care ţine sigur de retenţia azotată este chiciura uremică, ce apare cînd concentraţia ureei sanguine depăşeşte 500 mg/100 ml, sub forma unor cristale fine, albicioase de uree, localizate pe faţă, gît, rădăcina membrelor şi torace.

În concluzie, paloarea murdară, uremidele, peteşiile şi chiciura uremică reprezintă tetrada cutanată în IRC.

La 35% din bolnavii cu IRC şi numai la 2% din subiecţii sănătoşi se poate constata la nivelul unghiilor un arc distal de culoare maronie (semnul Terry), a cărei explicaţie sigură nu se cunoaşte.

V. Tulburările generale

Dintre manifestările clinice generale merită reţinută slăbirea bolnavului cu IRC ca expresie a tulburărilor nutriţionale. Hipotermia constituie un

alt element important al renalilor cronici, mai ales în condiţiile unor boli infecţioase. Hipotermia se explică prin acţiunea hipotermizantă a produşilor azotaţi asupra centrilor termoreglării.

Acidul uric este constant crescut, dar crizele secundare de gută nu sînt aşa de frecvente în IRC, iar cînd apar nu cuprind numai articulaţiile mici, ci pot fi localizate şi la articulaţiile mari. Tofii gutoşi sînt formaţi din fosfat de calciu (pseudogută) şi nu din cristale de uraţi.

În cursul IRC s-au găsit valori normale pentru amilază, fosfatazele alcaline şi acide, transaminaze şi valori crescute pentru ribonucleaze şi peptidaze. Creşterea peptidelor nu ţine de IRC, ci mai degrabă de factorii care duc la un catabolism protidic crescut (traumatisme, infecţii, intoxicaţii etc.).

Imunitatea bolnavilor uremici este în general deprimată, din cauza atît a alterării răspunsului imun mediat celular, cît şi a celui humoral. Cu toate acestea nu s-a demonstrat că aceşti bolnavi ar fi mai susceptibili la infecţii decît subiecţii normali. Unii autori susţin că neoplaziile ar fi mai frecvente la uremici tocmai datorită deprimării răspunsului imun.

Bibliografie selectivă

1. ALLEN C. ASTH — The Kidney Medical and Surgical Diseases, ed. a II-a, Grune & Stratton, New York, 1962, p. 96—117.
2. ANDERSON F. CARL — Renal Faillure. Textbook of Renal Pathophysiology, cap. XVIII (ed. Franklin G. Knox), 1978.
3. BROGARD M.J., ARNOLD P. — *Cah. Méd.*, 1973, 14, 263—266.
4. DUURSMA A.S., RYMAKERS A.J., VIESSER J.W. — *Organon*, 1974, 3—10.
5. ESSERS U. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 196—180.
6. FILASTRE P.J., ROBERT M., DUBOIS D. — *Sem. Hôp. Paris*, 1973, *49*, 7, 501—506.
7. FOURNIER A., BORDIER P., WEIL B., SAFAR M., JDATTE M.J. — *Presse méd.*, 1971, *79*, 45, 2 017—2 021; 50, 2 291—2 296.
8. GESSLER U. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1973, 11—17.
9. GESSLER U., SARRE H., SCHULZ W. — Chronische Niereninsuffizienz. În: Nierenkrankheiten (sub red. von H. Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 191—200.
10. GESSLER U., MÜLLER H., SCHULZ W. — Urämie. În: Nierenkronkheiten (sub red. *von. H. Sarre*), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 200—211.
11. GESSLER U., SCHULTZ W şi BERCHER H. — Wasser, Elektrolyt und Säuren Basen Haushalt bei Niereninsuffizienz. În: Nierenkrankheiten" (sub red. *von H. Sarre*), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 212—223.
12. HAMBURGER J. — Néphrologie, Flammarion, Paris, Sér. Med., 1973.
13. HECTOR F., DE LUCA, LOUIS V. AVIOLI — Renal Osteodystrophy. În: Renal Disease" (Sir *Douglas Black*, *N.F. Jones)*, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra- Edinburgh-Melbourne, 1979, p. 766—804.
14. HUMPELER E., DECTGEN P. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 191—197.
15. JONTOFSOHN R., HEINZE V., SARRE H., BŐCKE H., DIETZ V. — Dialysetherapie der terminalen chronischen Niereninsuffizienz. În: Nierenkrankheiten" (sub red. von *H. Sarre*), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 607—629.
16. KAMMEN E. — Organon, 1975, 3—9.
17. KOCH M.K., BECHSTEIN B.P., FASSBINDER W., KALTWASSER P.J., WERNER E., SCHOEPPE W. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 180—185.
18. KRŐPLEIN T., BECHER H., SARRE H., VONEND E. — Renal Osteopathie. În: Nierenkrankheiten" (sub red. *von H. Sarre*), Georg Thieme, Stuttgart, 1976. p. 223—234.
19. LEDINGHAM G.G.J. — Chronic Renal Failure. În: Renal Disease" (sub red- *Sir Douglas Black*, *N.F. Jones*), Blackwell Scientific Publication, Oxford-Lon-

dra-Edinburgh-Melbourne, 1979, p. 494—523.
20. MANN H. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 185—191.
21. PULLMAN N.. T. COE L F. — *Clin. Symp. CIBA*, 1973, *125*, 1.
22. REUBI FR. — Néphrologie clinique, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1972 p. 633—643, 665—696.
23. RICHET G., BEAUFILS M. — Néphrologie, physiopathologie clinique, Baillière et Fils, Paris, 1971, p. 275—339.
24. SIEBERTH G.H. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1973, 1—11.
25. SCELER F., MATTHAEI D. — *Therapiewoche*, 1979, *29*, 10 1582.
26. TOPF G. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 159—168.
27. UHL N. — *Klin. Med.*, *(Wien)*, 1976, 71, 531.
28. URSEA N. — *Spitalul*, 1967, *80*, 2, 107—114; *80*, 3, 209—215.
29. URSEA N. — Tratamentul insuficienţei renale cronice. În: Terapeutică medicală" (sub red. R. Păun) (sub tipar). Ed. medicală (Bucureşti).

FUNCŢIILE DE TRANSPORT, ACUMULARE, CONTENŢIE ŞI EVACUARE A URINII

Urina definitivă, formată ca rezultat al complexelor procese de filtrare, reabsorbţie şi secreţie descrise anterior, ajunge prin ducturile colectoare la vîrful papilelor renale şi apoi trebuie să străbată căile urinifere extrarenale pentru a fi eliminată la exterior.

Tractul urinifer este constituit din 3 segmente cu structuri şi funcţii diferite. Primul segment — căile urinifere superioare — este format din calicele mici şi mari, basinete şi uretere şi funcţionează ca un sistem de conducte cu presiune joasă şi capacitate redusă, în care urina este propulsată activ, datorită contracţiilor ritmice declanşate de la nivelul calicelor şi propagate descendent. Progresiunea urinii de la rinichi spre vezică se face sub formă de boluri şi este favorizată de gradientul de presiune existent de-a lungul căilor urinifere. Cel de al doilea segment — vezica urinară — este un rezervor musculo-elastic în care urina descărcată permanent de către uretere se acumulează sub o presiune scăzută. Datorită relaxării active a detrusorului şi închiderii orificiului uretral, urina se acumulează în vezică pînă se atinge un anumit volum — capacitatea fiziologică vezicală —, cînd se declanşează contracţii vezicale puternice şi se resimte necesitatea micţiunii. Dacă condiţiile exterioare permit, are loc actul micţiunii, constituit dintr-o serie de reflexe extrem de complexe controlate voluntar şi care, prin contracţia detrusorului şi a musculaturii abdominale şi relaxarea sfincterelor colului şi a musculaturii perineale, evacuează urina din vezică. Cel de al treilea segment al tractului urinifer — uretra — este un conduct prin care urina se evacuează rapid, pasiv, sub o presiune ridicată.

Transportul urinii de la rinichi la vezică

Fiziologia şi fiziopatologia căilor urinifere extrarenale, capitol doar menţionat în cărţile clasice, s-a dezvoltat substanţial în ultimul timp, ca rezultat al utilizării unor metode moderne de investigaţie. Astfel datele obţinute prin cistoscopie şi radiologie au fost completate cu rezultatele furnizate de electromanometrie, electroureterografie reometrie, strainometrie, tensiometrie, cineradiografie etc. (81). Unele din aceste metode, utilizate iniţial doar în cercetări experimentale, s-au dovedit lipsite de nocivitate şi ca urmare au intrat în cadrul metodelor de investigare paraclinică, îmbogăţind cunoştinţele asupra funcţiei căilor urinifere extrarenale în condiţii normale şi patologice.

Anatomia funcţională pielo-ureterală

Urina definitivă, rezultat al transformărilor suferite de ultrafiltratul glomerular de-a lungul traectului tu-

bular, străbate tubii Bellini — simple canale conductoare rezultînd prin unirea mai multor tubi colectori —, ajungînd la nivelul papilei renale. Conul papilar, care reprezintă vîrful unei piramide renale, este înconjurat de inserţia calicelui, care delimitează un şanţ circular denumit fornix. Calicele mici, în număr de 8—18 pentru fiecare rinichi, sînt conuri musculo-membranoase, care colectează urina, obişnuit dintr-o singură papilă, dar uneori şi din mai multe şi apoi se deschid, direct sau după unirea în 2—3 colectori comuni numiţi calice majore, în ampula basinetală. Conul caliceal este tapetat în interior de un epiteliu cuboid bistratificat. Evacuarea caliceală este asigurată de 2 muşchi: ridicătorul fornixului şi sfincterul papilei, a căror contracţie coordonată expulzează urina din calice în basinet prin tija caliceală deschisă (Fig. 70). Tija caliceală, avînd

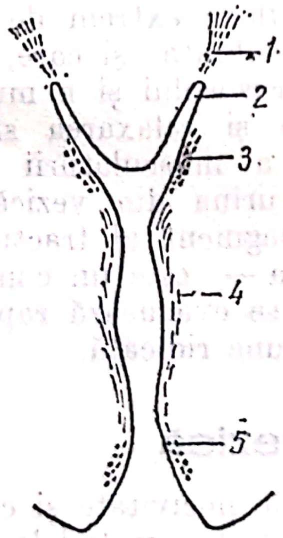


Fig. 70 — Structura anatomică a unui calice:
1 — muşchiul ridicător al fornixului; *2* — fornix; *3* — sfincterul fornixului; *4* — muşchiul longitudinal al calicelui; *5* — sfincter al tijei caliceale (după J. Hamburger şi colab., 1973).

spre interior un epiteliu similar celui caliceal, posedă o musculatură longitudinală, iar la extremitatea sa distală — joncţiunea pielo-caliceală — are un sfincter ale cărui contracţii influenţează doar într-o măsură redusă circulaţia urinii între calice şi basinet (91).

Basinetul renal (pelvis) prezintă mari variaţii de formă şi volum, uneori fiind situat intrarenal şi creşterea volumului său determinînd compresiuni puternice ale parenchimului din jur, alteori fiind extrarenal şi putîndu-se dilata fără a influenţa rinichiul. S-au descris şi cazuri în care basinetul era absent şi calicele se deschideau direct în partea superioară a ureterului, mai rar în porţiuni mai jos situate, iar în 2—3% din cazuri există duplicarea completă a căilor urinifere superioare (91). Tapetat în interior cu un epiteliu pluristratificat cu celulele superficiale cuboide, care devin turtite în timpul distensiei, basinetul posedă o tunică musculară groasă, constituită din fibre musculare longitudinale, oblice şi mai ales circulare, amestecate cu fibre elastice. Joncţiunea pielo-ureterală, deşi nu posedă o formaţiune sfincteriană tipică, din punct de vedere fiziologic funcţionează ca un sfincter.

Ureterele sînt conducte musculo-elastice de transport al urinii, care încep printr-o zonă de tranziţie — joncţiunea pielo-ureterală —, lipsind o delimitare anatomică strictă, şi se termină, după un traiect de 26—33 cm (cu 3—4 cm mai lung la bărbat decît la femeie), printr-un segment de aproximativ 2 cm cuprins în musculatura vezicală. În ultimii cîţiva mm ai traiectului său intramural, ureterul este înconjurat de un fald al mucoasei vezicale — porţiunea submucoasă. Epiteliul ureteral (uroteliu) este stratificat, iar musculatura, care constituie la adult 50% din structura ureterului şi la nou-născut numai 35% (factor care contribuie probabil la dilatarea mai uşoară a ureterului la copii), se consideră clasic a fi constituită din 2—3 straturi cu dispoziţie longitudinală (intern), circulară (mijlociu) şi longitudinală (extern). În porţiunea terminală a ureterului, stratul mus-

cular longitudinal este întărit de un alt strat fibro-muscular (teaca Waldeyer), iar în segmentul intramural fibrele longitudinale se confundă cu cele ale trigonului vezical. Fasciculele mediale dintr-o parte se unesc cu cele din partea opusă, constituind brida interureterală (muşchiul Bell) cu rol în contracţia ureterală. Numărul fibrelor circulare şi longitudinale este variabil în diversele segmente ale ureterului, densitatea fibrelor musculare şi unghiul sub care sînt ele înlănţuite conferind capacitatea variabilă de a se contracta şi de a dezvolta o presiune intraluminală. Unii autori au descris o orientare spiralată a musculaturii ureterale, proximal fibrele musculare făcînd parte din stratul extern, mai jos constituind stratul mijlociu şi porţiunea inferioară terminîndu-se ca strat longitudinal intern. Această dispoziţie concordă cu constatarea că mişcările longitudinale ale ureterului sînt mai intense la extremităţi (pelvi-ureterală şi uretero-vezicală), unde fibrele longitudinale sînt întărite de fibre spiralate. Deşi ureterele nu posedă sfinctere anatomice s-au descris la diverse niveluri sfinctere funcţionale, care împart ureterul în segmente de retenţie — cistoizi.

Celulele musculare netede ale ureterului nu constituie un sinciţiu, aşa cum s-a crezut, dar realizează contacte foarte strînse, la nivelul cărora membranele celulelor adiacente apar ca fuzionate. Asemenea zone de contact intim intercelular sînt numite nexusuri şi, probabil, că deţin un rol fundamental în propagarea undei de contracţie de-a lungul ureterului. Nu se ştie încă dacă nexusurile sînt structuri anatomice permanente, sau doar procese dinamice de cuplare şi separare celulară.

Irigaţia basinetului la om provine din artera renală şi din arterele interlobare, iar calicele şi papilele renale primesc sînge prin arterele basinetale. Ureterele sînt irigate din arterele renale, arterele testiculare sau ovariene şi arterele vezicale şi mediorectale.

Inervaţia vegetativă a calicelui şi basinetului este furnizată de plexul perihilar renal, constituit din fibre simpatice provenite din segmentele D_{10}—L_2 şi din fibre vagale, iar ureterul este inervat de fibre colinergice şi adrenergice provenite din plexurile perihilar, spermatic sau ovarian şi hipogastric, însoţind vasele sanguine ureterale. Aceste fibre se distribuie vaselor, musculaturii şi epiteliului ureteral. Astfel, s-au pus în evidenţă fibre nemielinizate, abundente în submucoasă pînă la 100 μ sub membrana bazală subendotelială, iar în musculatura ureterală s-a găsit o inervaţie a cărei bogăţie creşte progresiv de-a lungul conductului, fiind aproape absentă la nivelul basinetului şi al joncţiunii pielo-ureterale şi bine reprezentată în partea distală (48). Alţi autori (20) au descris o inervaţie bogată în segmentele ureterale proximale, acolo unde ar fi localizaţi nodulii sinusali. S-au descris de asemenea celule ganglionare intramurale, în special la nivelul joncţiunii vezico-ureterale, care fac sinapse multiple cu fibre colinergice şi adrenergice. Aceste celule prezente în adventice, zona musculară şi submucoasă, dar şi de-a lungul vaselor pînă în contact cu muşchiul, deţin un rol fundamental în coordonarea funcţională a ureterului şi vezicii. Inconstant s-au observat asemenea celule ganglionare şi în peretele basinetului şi la joncţiunea pielo-ureterală, avînd probabil rol în declanşarea peristaltismului ureteral.

Fiziologia căilor urinifere extrarenale

Sistemul pielo-ureteral are ca funcţie principală transportul urinii de la nivelul papilelor renale pînă la vezică. Unii autori au susţinut că în tim-

pul cît străbate căile urinifere, urina poate să sufere încă anumite modificări. Această ipoteză se bazează pe faptul că perfuzia ureterală cu soluții avînd pH variabil sau antibioticele excretate prin rinichi influențează motricitatea ureterală. Desigur că epiteliul stratificat normal al acestor structuri este puțin apt pentru rezorbția unor constituenți urinari și, de aceea, se admite că doar atunci cînd urina este concentrată și timpul de contact este prelungit din cauza stazei ar putea să aibă loc un influx de apă, concomitent cu efluxul unor constituenți urinari. Această concluzie a reieșit din cercetări care au arătat că perfuzia ureterului de cîine cu un lichid hipertonic la o rată de 0,1 ml/min este urmată de diminuarea cu 10% a concentrației osmolare a lichidului și cu 15% a concentrației ureei. Permeabilitatea ureterului pentru apă nu este influențată de hormonul antidiuretic. Epiteliul ureteral este permeabil de asemenea pentru gaze, dovadă fiind faptul că Po_2, scăzută în urina papilară, atinge la vezică un nivel apropiat de Pvo_2.

Mecanismele acestor procese nu sînt cunoscute. S-a sugerat intervenția unor procese de transport activ, dar nu s-au adus dovezi convingătoare. Apare mai probabil rolul unor substanțe mucoide, constituite din produși de polimerizare ai galactozei și acetilglucozaminei, care se află la suprafața epiteliului căilor urinifere și scad permeabilitatea acestora pentru apă și substanțe dizolvate.

Dacă funcția de reabsorbție este probabilă doar în anumite situații speciale și atunci avînd o importanță redusă, în schimb, funcția de transport al urinii este mult mai bine cunoscută și studiată, fiind considerată ca funcție majoră, sau chiar unică a sistemului pielo-ureteral. Trebuie subliniat de la început că diversele segmente ale căilor urinifere, deși au structură diferită și primesc inervație variabilă ca densitate și funcționalitate, din punct de vedere fiziologic constituie o unitate funcțională cu activitate perfect coordonată.

Observațiile asupra motilității sistemului pielo-ureteral, inițiate acum mai bine de un secol de către Engelmann pe iepuri laparotomizați, confirmate ulterior pe diverse specii animale inclusiv pe om, au precizat că în condiții normale urina este transportată de la rinichi la vezică, sub forma unor boluri de volum variabil, de către unde peristaltice. Cercetările recente au precizat că activitatea motorie a sistemului pielo-ureteral este rezultatul generării ritmice la nivelul unor structuri specifice cu rol de nod sinusal, situate în calice sau basinet, a unor potențiale de acțiune, care se propagă apoi de-a lungul musculaturii ureterale, declanșînd producerea unor unde peristaltice care asigură transportul urinii. Numeroase cercetări recente asupra activității electrice și mecanice a sistemului pielo-ureteral au adus date prețioase pentru cunoașterea mai bună a funcției sale în condiții normale și patologice.

Activitatea electrică

Activitatea electrică a fost investigată în special la început cu ajutorul unor electrozi extracelulari montați pe seroasa sau mucoasa ureterului intact — electroureterograma —, metodă utilă mai ales pentru determinarea vitezei de propagare a undei de depolarizare și diferențierea contracțiilor peristaltice de cele ectopice, iar mai recent cu microelectrozi intracelulari, care permit înregistrarea pe preparate izolate a diferențelor de potențial membranar, atît în absența oricărei activități electrice (potențialul membranar de repaus), cît și în timpul activității electrice (potențialul de acțiune).

Electroureterograma poate fi înregistrată monopolar, măsurînd diferența de potențial între un electrod activ plasat în sau pe ureter și un electrod indiferent, de obicei așezat pe pielea regiunii femurale de aceeași parte, sau pot fi făcute înregistrări bipolare, măsurînd diferența de potențial între doi electrozi plasați în ureter. Înregistrările la om s-au efectuat cu ajutorul unui cateter ureteral avînd pe suprafață, la diverse niveluri, inele de argint.

Înregistrările bipolare au demonstrat că activitatea electrică precede pe cea mecanică cu aproximativ 0,2 sec. (87), iar potențialele de acțiune, care pot fi înregistrate pînă la trigonul vezical, sînt de tip totul sau nimic, ating rapid amplitudinea maximă de 0,5—2 mV, au durata medie 500 msec (0,2—0,8 sec), fără corelații evidente cu viteza de conducere și un ritm mono-, bi-, sau multimodal. Amplitudinea potențialelor de acțiune depinde de numărul de fibre musculare care se contractă, gradul de polarizare al vîrfului electrozilor și alți factori intercurenți, iar frecvența vîrfurilor electrice (sau durata intervalelor) — parametru esențial — este foarte variabilă în funcție de tipul de electrozi și de tehnica de înregistrare (mono- sau bipolară) (82).

Studii cu microelectrozi, efectuate mai ales pe fragmente din porțiunea mijlocie a ureterului lipsită de activitate ritmică spontană mecanică sau electrică, au precizat că potențialul de repaus al celulei musculare ureterale variază între 50 și 65 mV, dar poate ajunge și pînă la 75 mV. Distensia ureterală poate provoca mici oscilații locale ale potențialului de membrană (0,2 mV), cu debut lent, monofazice, care cresc cu gradul distensiei și preced descărcarea potențialelor de acțiune (15).

Mecanismele ionice răspunzătoare de potențialul de repaus nu sînt încă bine cunoscute. Potențialul membranar de repaus este mai mic decît cel de echilibru al K^+, calculat pe baza concentrației intra- și extracelulare a acestui ion (48) și nu se modifică semnificativ prin reducerea concentrației Na^+ extracelular, în schimb, diminuă consecutiv căderii concentrației extracelulare a Ca^{2+}, iar creșterea Ca^{2+} extracelular hiperpolarizează celula. Probabil că reducerea potențialului de acțiune sub influența altor cationi (Mn^{2+}, Cr^{3+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}), se datorează inhibării activității Ca^{2+}, deoarece efectele sînt antagonizate prin creșterea concentrației Ca^{2+}.

Potențialele de acțiune propagate, generate consecutiv depolarizării membranei sub un anumit nivel critic, au caracter totul sau nimic și formă de platou (15), din cauză că repolarizarea membranei este întîrziată, uneori mai mult de 1 sec. Forma potențialului de acțiune este variabilă la diverse specii animale, la pisică fiind un scurt platou, la cobai un platou lung de 0,5 sec pe care se suprapun 5—10 vîrfuri cu frecvență de 10—20 Hz, la cîine un platou scurt pe care apar cel mult 3 oscilații cu amplitudine descrescîndă, la iepure o serie de oscilații. Forma potențialelor de acțiune este foarte labilă, putîndu-se schimba în ureterele cu activitate spontană în tipul de vîrf *(spike)*, sub influența asfixiei, hiperpolarizării membranei, stimulării electrice cu mare frecvență, sau chiar spontan (38).

Modificările ionice care stau la baza declanșării potențialelor de acțiune, similare celor din mușchii netezi, constau într-o depolarizare inițială, consecutivă creșterii permeabilității membranare pentru Na^+, dovada fiind faptul că aceste potențiale nu apar dacă stimularea are loc într-un mediu lipsit ce Na^+. Dar și Ca^{2+} deține un rol la fel de important, după cum reiese din faptul că adăugarea de Ca^{2+} într-un mediu lipsit de Na^+ provoacă creșterea supranormală a ratei de creștere a potențialelor de acțiune

(48), precum şi din constatarea că Mn^{2+}, care sînt în competiţie cu Ca^{2+}, blochează complet activitatea membranei (85). Aceste date experimentale dovedesc că platoul potenţialului de acţiune este condiţionat de excitarea unui mare grup de fibre musculare mai mult sau mai puţin sincronizate între ele — sinciţiul funcţional — şi că anumiţi factori nocivi şi unele modificări ionice din mediul extracelular alterează forţa de contracţie a celulelor musculare şi scurtează platoul (48).

Cuplarea excitaţiei cu contracţia, atît în muşchiul neted cît şi în cel striat, implică creşterea concentraţiei Ca^{2+} în vecinătatea miofibrilelor pentru contracţie şi diminuarea concentraţiei Ca^{2+} pentru relaxare. Studiindu-se efectele variaţiilor concentraţiei Ca^{2+} în lichidul în care se află suspendat ureterul, s-a constatat că, la concentraţii normale de Ca^{2+}, adăugarea de K^{+} este urmată iniţial de o serie de contracţii şi apoi de creşterea susţinută a tensiunii, creşterea concentraţiei Ca^{2+} măreşte contracţiile induse de K^{+}, iar diminuarea concentraţiei Ca^{2+} micşorează şi scurtează contracţiile induse de K^{+}. Aceste constatări dovedesc că menţinerea tensiunii contracţiei ureterale depinde de descărcarea de Ca^{2+}.

Activitatea mecanică

Activitatea mecanică a sistemului pielo-ureteral a fost investigată mai ales prin înregistrarea variaţiilor presiunii intraureterale cu ajutorul unor manometre cu apă şi, mai recent, cu electromanometre. Înregistrările efectuate în poziţia culcată au arătat că între contracţii — faza de dilataţie sau diastolă — presiunea din diversele segmente ureterale variază între 0 şi 10 mm Hg, fiind egală cu cea intra-abdominală (69). Alţi autori au raportat valori mai ridicate ale presiunii bazale în treimea inferioară a ureterului (53), probabil din cauza unui oarecare grad de obstrucţie datorată condiţiilor experimentale. Pe fondul presiunii bazale se înscriu creşteri presionale ritmice — unde de presiune sau sistole — consecutive contracţiei musculaturii netede din pereţii conductelor urinifere.

Contracţia calicelor mici survine atunci cînd s-a acumulat o anumită cantitate de urină în interiorul lor şi constă în diminuarea lumenului caliceal, urmată de expulzia urinii în basinet, fără modificări măsurabile ale presiunii pielice. Urografiile seriate au evidenţiat contracţia separată a fiecărui calice şi lipsa de corelaţie dintre contracţia colului caliceal şi contracţia porţiunii ampulare a basinetului. Independenţa contracţiei calicelor şi basinetului face ca în timpul contracţiei pielice parte din urină să regurgiteze în calice, deoarece colul caliceal poate fi menţinut deschis de creşteri minime ale presiunii ampulare. Nu s-a putut confirma ipoteza conform căreia stimulul de contracţie ar fi declanşat de la nivelul unui anumit calice — cel superior —, demonstrîndu-se că extirparea oricărui calice cu porţiunea de rinichi asociată nu provoacă modificări ale motricităţii pielo-ureterale.

Contracţiile basinetului, declanşate probabil de la nivelul unui nod sinusal atunci cînd distensia organului a atins un anumit nivel critic, sînt ritmice, cu durată de 2—4 sec, iar amplitudinea lor depinde de forma şi dimensiunile pielice, basinetele mari prezentînd contracţii care produc modificări presionale atît de mici încît nu pot fi măsurate, în timp ce în basinetele în formă de pîlnie modificările presionale sînt mult mai mici decît în ureter, în general amplitudinea lor nedepăşind 7 mm Hg. De altfel pe un model hidrodinamic s-a demonstrat că într-un conduct larg, cum este basinetul, undele peristaltice pot fi eficiente, chiar dacă măresc presiunea

doar cu 0,1 mm Hg (88). Uneori se înregistrează contracţii basinetale foarte apropiate dînd aspectul de fibrilaţie pielică.

Contracţiile modifică foarte puţin volumul basinetului, la un conţinut mediu de 5 ml şi un flux urinar de 1 ml transportat de 4 contracţii pe minut, volumul fiecărei porţiuni de urină evacuată este doar de aproximativ 5% din volumul total. Cea mai mare parte a urinii se scurge liber din basinet în porţiunea superioară a ureterului („conul" ureteral) în timpul fazei de repaus, cînd există o comunicare liberă între basinet şi ureter şi umple un segment a cărui lungime depinde de fluxul urinar şi de numărul de contracţii. Contracţia basinetală este aproape izotonică, din cauza presiunii intraureterale scăzute şi nu se însoţeşte de modificări semnificative de volum. Dar basinetul retractîndu-se spre rinichi va prezenta modificări considerabile de formă, concomitente cu evacuarea urinii în ureter. Umplerea diastolică pasivă a segmentului ureteral superior şi modificările presionale minime survenite în timpul sistolei pielice nu influenţează fluxul urinar la nivelul papilelor renale. Undele basinetale de contracţie ajung la nivelul joncţiunii pielo-ureterale, care nu este localizată anatomic, mai ales la basinetele în pîlnie, ci variază cu poziţia tractului urinar, fluxul urinar şi frecvenţa contracţiilor, fiind definită ca partea cea mai proximală a tractului urinar, unde contracţia pielică ocluzionează lumenul şi întrerupe continuitatea coloanei de lichid din ureter.

S-au emis mai multe opinii asupra secvenţei proceselor care asigură evacuarea basinetului (fig. 71). Astfel unii autori (48) susţin că ajungerea undei de contracţie la nivelul joncţiunii pielo-ureterale este urmată de obstrucţia lumenului ureteral şi creearea unei unde puternice de presiune, care se propagă de-a lungul ureterului, mobilizînd o anumită cantitate de urină (bolul urinar) aflată sub nivelul obstrucţiei şi refulînd urina de deasupra acesteia spre calice care sînt dilatate.

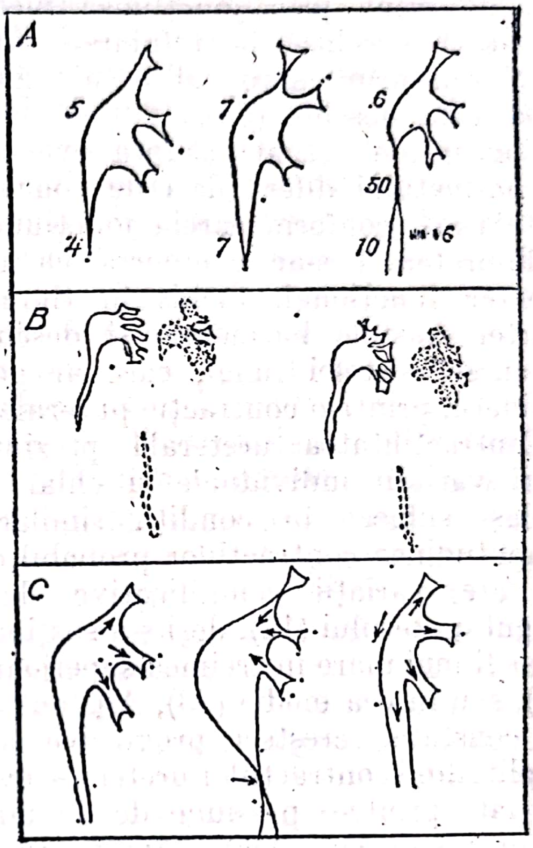


Fig. 71 — Secvenţa contracţiilor calico-pielo-ureterale după Kiil (A), Kapandy (B) şi Noix (C) (după Vereckeen R.L.,1975).

Brasajul continuu al urinii restante din basinet în calice a făcut pe unii autori să susţină existenţa unei aspiraţii exercitată de calice asupra urinii din basinet. Cercetările radiodebitmetrice, au confirmat această ipoteză, demonstrînd că odată cu creşterea presiunii în basinet are loc contracţia basinetului şi a ureterului lombar (primul cistoid) şi dilataţia calicelor, iar cînd presiunea pielică coboară, se dilată basinetul şi ureterul proximal şi se contractă calicele. Examenele radiologice sprijină ipoteza că în momentul contracţiei calicelor şi a infundibulului lor basinetul este relaxat şi destins, iar joncţiunea pielo-ure-

terală este închisă, împiedicînd refluxul de urină din ureter. Această fază, care durează 6-7 sec, este urmată de sistola basinetală, ce durează 4-5 sec şi are ca rezultat împingerea unei cantităţi de urină prin joncţiunea pielo-ureterală deschisă şi refularea unei părţi din urină spre calice, al căror colet este deschis (65).

Concepţiile actuale asupra evacuării basinetului diferă deci de concepţia clasică, conform căreia joncţiunea pielo-ureterală s-ar comporta ca un sfincter funcţional, închis în timpul scurtei diastole basinetale şi deschis în cursul sistolei lungi, care ar goli basinetul printr-o contracţie puternică.

Contractilitatea ureterală prezintă mari variaţii individuale şi chiar la acelaşi subiect în condiţii similare. Amplitudinea contracţiilor probabil că nu are variaţii semnificative de-a lungul ureterului (12), deşi s-a susţinut că ar fi mai mare în treimea superioară (71), sau în cea medie (23). Alţi autori au constatat creşteri progresive ale amplitudinii contracţiilor ureterale, evidenţiate printr-o presiune de 20 mm Hg în treimea superioară, 30 mm Hg în cea medie şi 40 mm Hg în cea inferioară, ceea ce ar concorda cu repartiţia inegală a ţesutului muscular în peretele ureteral (45% în partea proximală şi 61-62% în cea medie şi distală) (70). Variaţiile presiunii intraabdominale (respiraţie, tuse, efort, manevrele Valsalva şi Credé etc.), precum şi activitatea organelor din vecinătate, pot influenţa presiunea intraureterală, determinînd unde parazitare, suprapuse peste activitatea normală de fond.

Undele peristaltice ureterale, în general unice, au durată de 6-7 sec, iar în treimea inferioară şi mai rar şi în cea medie sînt frecvent bifazice, uneori însă sînt tri- sau polifazice. În cazul undelor bifazice, primul vîrf este probabil consecinţa ajungerii bolului urinar proectat de concentraţia segmentului supraiacent *(bolus jet wave)*, iar cel de al doilea vîrf ar fi rezultatul contracţiei segmentului dilatat *(pressure wave)*, proces necesar pentru propagarea undei peristalice.

Concepţia actuală a pompei pozitive de deplasare, conform căreia bolul urinar măreşte presiunea intraureterală, reprezentînd forţa pozitivă internă care dilată ureterul (presiunea de acceptare), a înlocuit concepţia pompei de succiţiune, bazată pe legea peristaltismului (Starling), care susţinea apariţia unei presiuni intraureterale negative ce ar aspira urina din segmentul supraiacent, teorie care ar putea fi acceptată numai dacă se admite existenţa musculaturii spiralate a cărei contracţie ar putea dilata ureterul. Pare însă puţin probabil ca în ureter să aibă loc aspiraţia urinii prin relaxare activă, deoarece în acest caz ar trebui să apară cu regularitate unde negative, a căror observare este însă excepţională, ele fiind probabil datorate unor modificări bruşte ale presiunii intraabdominale.

Undele peristaltice ureterale au ritm regulat şi frecvenţă mai mare în segmentele superior şi juxtavezical (în medie 4,1/min), comparativ cu segmentul mijlociu (în medie 2/min). La flux urinar identic cele două uretre se contractă cu frecvenţă uneori foarte diferită, probabil din cauză că nu toate undele de contracţie se propagă de la basinet pînă la vezică, contracţiile mici, observate în segmentele superioare ale ureterului şi a căror semnificaţie nu este cunoscută, propagîndu-se doar pe distanţe limitate.

Propagarea impulsului electric şi a undelor peristaltice, de la nivelul basinetului, unde se generează, pînă la vezică, se face prin celulele musculare netede ale ureterului, care, graţie contactelor intime pe care le realizează — nexusuri —, constituie un vast sinciţiu funcţional. Tetrodotoxina — substanţă cu acţiune blocantă specifică asupra creşterii permeabilităţii pentru Na în timpul fazei de creştere a potenţialului de acţiune în muşchiul striat şi în

nerv — nu influenţează viteza conducerii impulsurilor în muşchiul ureteral.

Prezenţa unor mari cantităţi de pseudocolinesterază (dar nu şi de acetilcolinesterază) în stratul muscular circular al ureterului de cîine a sugerat ipoteza că transmiterea activităţii de la o celulă musculară la alta s-ar realiza prin intermediul acetilcolinei. Alţi autori au susţinut participarea histaminei (9).

În sprijinul ipotezei transmiterii miogene a activităţii pledează şi viteza lentă de conducere, variabilă pe preparate izolate şi pe ureterele animalelor laparotomizate între 10 şi 40 mm/sec, iar la om între 70-80 mm/sec. S-au semnalat diferenţele între specii în privinţa segmentului ureteral cu viteză maximă de conducere, la cîine fiind treimea medie, la iepure cea superioară, la unii cîini şi la om treimea inferioară. Studii efectuate pe pisică au precizat că viteza de conducere, de numai 2 mm/sec în basinet, creşte progresiv sub joncţiunea pielo-ureterală, ajungînd la 200 mm/sec în ureterul distal (48). Viteza de conducere, depinzînd de numărul şi dimensiunile fibrelor musculare care servesc pentru transmiterea acţiunii, este normal să fie foarte variată, deoarece aranjamentul fibrelor musculare şi numărul de nexusuri care trebuie străbătute sînt diferite în diverse segmente ale ureterului. S-a evidenţiat o corelaţie inversă între viteza şi durata undei pielice şi o relaţie directă între durata şi amplitudinea undei; de asemenea s-a constatat că viteza de conducere scade în timpul diurezei, din cauza lungimii perioadei refractare, viteza fiind mai redusă cînd frecvenţa undelor creşte. Scăderea temperaturii diminuă progresiv viteza de conducere, iar între 20-22° conducerea este total blocată. Constatarea unor variaţii foarte mari ale vitezei de conducere a activităţii (între 28 şi 63 mm/sec) (48), dovedeşte intervenţia şi a altor factori încă necunoscuţi.

Perioada refractară foarte lungă (0,5-5 sec perioada refractară absolută şi 5-30 sec cea relativă), depăşind cu mult durata potenţialului de acţiune, variabil la diverse specii între 200 şi 600 msec (89), explică imposibilitatea instalării unei contracţii ureterale tetanice, precum şi incapacitatea transmiterii stimulilor la o frecvenţă foarte crescută, situaţie în care, la fel ca la nivelul cordului, se instalează un tip special de transmitere — perioadele Wenckebach —, caracterizat prin faptul că răspunsul muscular la stimul întîrzie progresiv, pînă ce un stimul nu mai este urmat de răspuns. Se ajunge astfel la blocuri de 2/l, iar la frecvenţe de stimulare foarte mari la blocuri şi mai intense. (3/1, 4/1).

Variaţiile mari ale ratei conducerii, forţa contracţiei şi poate chiar modul de contracţie (peristaltism ureteral sau formare de cistoizi) sînt argumente pentru ipoteza că nu toate fibrele musculare ureterale participă la fiecare contracţie, impulsul putîndu-se propaga de-a lungul ureterului numai dacă excitabilitatea acestuia a fost crescută în prealabil prin distensie. În sprijinul acestei ipoteze sînt constatările că o incizie ureterală suficient de largă ca să permită trecerea prin ea a coloanei de urină opreşte propagarea impulsurilor, precum şi propagarea impulsurilor fără întîrziere din partea proximală în cea distală a ureterului, peste un tub scurt de polietilen, deşi continuitatea musculaturii ureterale este întreruptă. Un argument contra ncesităţii distensiei prealabile ureterale este faptul că undele peristaltice se propagă şi de-a lungul ureterului gol, dar în asemenea condiţii undele se sting şi în plus nu se poate susţine că în ureterul gol celulele nu sînt destinse prin contracţia celulelor adiacente (83).

Distensia celulelor musculare este importantă pentru menţinerea conducerii impulsurilor, dar nu influenţează

viteza conducerii, care depinde de proprietățile miezului conductor al mușchiului. Conducerea sau stingerea unui potențial depind de dimensiunile și organizarea fasciculelor musculare, iar obținerea unui răspuns necesită ca fasciculele musculare să conțină cel puțin 200-300 celule paralele (48). Cercetări bazate pe măsurarea potențialului membranar datorit fluxului de curent între electrozi externi și fluxul de curent dintr-un electrod intracelular, au demonstrat că ureterul este constituit din fascicule funcționale cu un diametru de peste două ori mai mare decît teniile colonului (49).

Propagarea musculară a activității ureterale explică oprirea transmiterii normale după întreruperea circulară a continuității stratului muscular. De exemplu, după efectuarea corectă a unei anastomoze uretero-ureterale, timp de 3—4 săptămîni există un asincronism funcțional între contractilitatea segmentului proximal și a celui distal, acesta din urmă avînd o activitate autonomă, precum și frecvente unde antiperistaltice, datorită impulsurilor generate de noduri sinusale secundare. Asincronismul, care se menține pînă la refacerea continuității stratului muscular, poate produce o hidronefroză funcțională prin obstacol, caracterizată prin amplitudine, durată, frecvență și viteză de propagare a potențialului de acțiune net superioare în segmentul ureteral proximal suturii (48). Pentru a nu se instala hidronefroza funcțională este necesar ca cel puțin 50% din potențialele de acțiune proximale să poată trece peste zona de sutură. În cazurile în care continuitatea ureterală după sutură se restabilește prin țesut fibros, obstrucția poate deveni permanentă și trecerea urinii în segmentul subcicatriceal să fie reglată prin distensia bolului urinar (81). Propagarea miogenă a activității ureterale explică posibilitatea efectuării unei homo- sau heterogrefe de ureter (chiar inversat), sau a unei grefe pielice totale, fără tulburări de propagare după refacerea continuității stratului muscular, dacă sutura a fost efectuată corect. În sfîrșit, propagarea musculară și prezența unui nod sinusal permit ca, după transplantare renală, răspunsul basinetal la diureză să nu difere de cel normal, doar presiunea pielică este mai mare după umplerea vezicală; în schimb, s-au notat alte modificări dinamice și anume: absența contracțiilor calicelor și ale infundibulelor lor, sediul generării contracțiilor în 78% în basinet și alte ori mult mai jos, chiar în treimea inferioară a ureterului, diminuarea vitezei undelor peristaltice, lipsa producerii de cistoizi (7).

Adaptări fiziologice ale activității pielo-ureterale

Funcția esențială a sistemului pielo-ureteral fiind transportul adecvat al urinii, principalii factori care necesită adaptări ale contractilității sistemului sînt diureza și rezistența la scurgerea urinii.

Creșterea diurezei provoacă augmentarea frecvenței și a amplitudinii contracțiilor, a volumului bolului urinar și a presiunii bazale, modificări a căror secvență este încă în discuție.

Studii sistematice efectuate pe cîini au precizat că la fluxuri oligurice (sub 0,2 ml/min) frecvența undelor de contracție prezintă variații și intervalele dintre contracții sînt mari, la fluxuri urinare cuprinse între 0,2—1 ml/min frecvența undelor se modifică puțin și intervalele au distribuție mono- sau bimodală, iar la fluxuri poliurice (peste 1 ml/min) frecvența undelor devine unimodală și intervalele cresc sau diminuă. Creșterea frecvenței undelor de contracție consecutiv stimulării diurezei nu se face progresiv, ci în salturi, iar în perioadele de schimbare a frecvenței poate apare un decalaj între segmentele superioare și cele inferioare, frecvența primelor crescînd

mai rapid. Frecvența contracțiilor normale ale basinetului este de 4—5/min, iar a ureterului de 3/min, dovadă că numai unele unde de contracție generate la nivelul basinetului ajung pînă la ureter (22), iar altele se sting pe parcurs, astfel formîndu-se cistoizii. Unii autori (65) atribuie cistoizilor un rol protector pentru rinichi, deoarece ar constitui un sistem de ecluze ce reglează debitul urinar în condiții de poliurie intensă, care ar putea deveni periculoasă pentru ureterul inferior. (Fig. 72)

Influența diurezei asupra frecvenței undelor de contracție este negată de unii autori, iar alții susțin că diureza mărește forța contracțiilor ureterale,

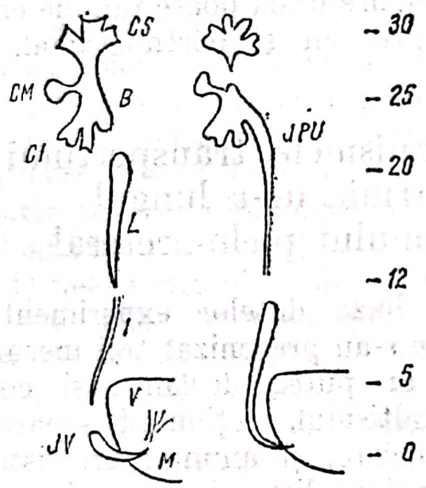


Fig. 72 — Cistoizii aparatului urinifer superior

CS — calice superior; *CM* — calice mijlociu; *CI* — calice inferior; *B* — basinet; *L* — ureter lombar; *I* — ureter iliac; *JV* — ureter juxtavezical; *M* — meat; *V* — vezică. *La stînga* — basinetul este în diastolă, joncțiunea închisă; un tren de unde pleacă în ureterul lombar; ureterul iliac s-a evacuat în ureterul juxtavezical, care ejaculează. *La dreapta* — sistola pielică cu închiderea tijei caliceale superioare; urina este refulată parțial în calicele inferior; joncțiunea pielo-ureterală este deschisă. Cifrele reprezintă distanțele în cm pînă la meat. (După J. Hamburger și colab., 1973).

unii considerînd că augmentarea forței contracțiilor urmează rapid pe cea a frecvenței (72), iar alții admițînd că întîi crește durata tensiunii și apoi frecvența undelor (3). Creșterea activității ritmice, concomitent cu dilatația ureterală ca urmare a transformării lumenului stelat într-un tub rotund. au ca rezultat creșterea bolului urinar (*stoke volume*).

Presiunea bazală intraureterală crește de asemenea în cursul diurezei, din cauză că relaxarea lentă a musculaturii netede ureterale nu poate menține concordanța cu frecvența crescută a contracțiilor; concomitent, scade progresiv și amplitudinea undelor de contracție și se lărgesc complexele (34). La diureze mai mari presiunea intraureterală prezintă numai variații mici, sincrone cu respirația și pulsul, electromiograma înregistrează vîrfuri multiple, iar urina nu se mai evacuează în jeturi, ritmic, ci se scurge continuu prin ureter datorită gradientului de presiune (17).

Dilatația ureterală în condiții de creștere a diurezei este considerată ca o adaptare fiziologică, deoarece conform legii Hagen-Poiseuille:

$$\left(F = \frac{nR^4}{8D} \cdot \frac{P}{L}\right)$$

care arată că fluxul de lichid prin tr-un tub variază proporțional cu raza tubului la puterea a 4-a, o dilatație ureterală de numai 1,8 ori permite un flux urinar de 10 ori mai mare. Dar dilatația ureterului diminuă forța undelor de contracție, avînd ca rezultat atît evacuarea doar a jumătate din conținutul urinar, restul fiind refulat, cît și instalarea unui reflux vezico-ureteral. Modificările dinamicii sistemului pielo-ureteral în cursul diurezelor foarte intense (frecvență maximă a contracțiilor, diminuarea amplitudinii undelor peristaltice superioare, dilatație ureterală, creșterea presiunii bazale) sînt foarte asemănătoare cu cele din subobstrucție, dar influențele asupra diurezei sînt diametral opuse (56).

Distensia vezicală influențează de asemenea dinamica sistemului pielo-ureteral, umplerea vezicii provocînd o stare de ocluzie progresivă a căilor

urinifere, evidenţiată radiologic prin dilataţie ureterală, creşterea frecvenţei şi a amplitudinii contracţiilor anterograde şi apoi creşterea presiunii bazale. Creşterea frecvenţei undelor se observă mai întîi la nivelul ureterului proximal, iar creşterea tonusului şi a presiunii sistolice sînt mai intense în segmentul prevezical al ureterului. Prin aceste modificări funcţionale adaptative ureterul poate încă evacua urină în vezică, împotriva unei rezistenţe vezicale crescute şi, mai ales, este prevenit refluxul vezico-ureteral. Cercetări mai amănunţite au arătat că pînă la un volum vezical de 250 ml nu se modifică activitatea peristaltică ureterală — faza de scurgere liberă —, dar la volume vezicale între 250 şi 500 ml presiunea intravezicală depăşeşte 10 mm Hg şi contracţiile ureterale devin mai largi, multifazice, cu amplitudine crescută, mai ales în segmentul distal — faza de rezistenţă crescută (61). Unii autori au semnalat creşterea numărului undelor retrograde (78), în timp ce alţii le-au observat doar extrem de rar (61).

În timpul micţiunii presiunea ureterală de repaus creşte uneori chiar peste 30 mm Hg şi se opreşte scurgerea urinii prin ureter, care se dilată. Peristaltismul încetează în ureterul inferior atunci cînd presiunea bazală ajunge la 35—40 mm Hg (corespunzătoare unei presiuni intravezicale de 50 mm Hg), cu toate că peristaltismul segmentelor proximale poate persista (53). După ce dispare hipertensiunea intravezicală, ureterul se evacuează în timp de aproape un minut, printr-o scurgere continuă şi puternică de urină, iar după micţiune contractilitatea ureterală se încetineşte o scurtă perioadă de timp şi apoi peristaltismul ureteral se restabileşte de sus în jos (27)

Umplerea vezicală acţionează asupra dinamicii ureterale nu numai direct, dar şi prin modificarea diurezei. S-a descris un reflex vezico-renal (55), care constă în reducerea filtrării glomerulare cît timp există o hiperpresiune vezicală. Acest reflex nu mai poate fi provocat pe rinichiul transplantat, ceea ce dovedeşte importanţa căilor nervoase, dar implică şi descărcări de ADH; de asemenea, s-a arătat că distensia vezicală determină eliberarea de catecolamine şi o substanţă asemănătoare prostaglandinelor, substanţe care nu par a diminua diureza, dar stimulează activitatea dinamică a ureterului (30).

Presiunea intravezicală crescută menţinută pe lungi perioade (vezica neurogenă), sau alterarea dinamicii prin infecţii, duc la epuizări ale modificărilor adaptative ale tonusului şi peristaltismului ureteral şi la instalarea dilataţiei. În vezica iritabilă presiunea ureterală poate rămîne crescută atît pre- cît şi postmicţional.

Mecanismele transportului de urină, de-a lungul sistemului pielo-ureteral

Pe baza datelor experimentale şi clinice s-au preconizat trei mecanisme, care ar putea declanşa şi controla peristaltismul, acţionînd separat sau în asociere, şi anume: un sistem de *pacemaker*, distensia mecanică a structurilor musculare de către bolul urinar şi inervaţia vegetativă simpatică.

1. *Existenţa unui nod sinusal* care ar iniţia stimulii de contracţie a sistemului pielo-ureteral a fost sugerată în special de regularitatea contracţiilor spontane şi se bazează pe o serie de argumente histologice, radiologice şi fiziologice. La animalele cu sistem colector urinar simplu (cîine, pisică, iepure, cobai, şobolan), cercetările histologice au evidenţiat în peretele renal al arborelui urinar pînă la joncţiunea pielo-ureterală un strat continuu de celule specializate, considerate celule *pacemaker*. La om şi porc, care au un sistem multicaliceal, asemenea celule

sînt prezente în jurul inserției renale a fiecărui calice minor, deci la aceste specii ar exista mai multe noduri sinusale (33). Dar prezența unor celule specializate nu dovedește că ele sînt sediul declanșării activității ritmice spontane, ele putînd provoca doar evacuarea urinii din calicii în basinet.

Radiologii localizează nodul sinusal la nivelul calicelor, dar în timp ce unii (65) susțin că, deși nesincronizate, sistolele calicelor s-ar produce într-o anumită ordine, la scurt timp după începutul sistolei basinetale, alții (3) apreciază că fiecare sistolă a calicelui superior este urmată la un anumit timp de o contracție ureterală, alții afirmă că în repaus calicele prezintă mișcări rapide și incomplete, iar sistolele, care debutează la nivelul fundului tuturor calicelor, traversează basinetul și cuprind apoi și ureterul proximal, alții (59) sugerează că basinetul are variații permanente de formă și volum consecutiv contracțiilor caliceale și prezintă doar rare sistole (13) și, în sfîrșit, alții (21) neagă ritmul oscilant sistolo-diastolic al calicelor mici, precum și contracțiile peristaltice ale calicelor mari și undele peristaltice pielice, susținînd că basinetul se evacuează prin contracția concentrică a pereților săi, iar undele peristaltice adevărate încep doar la nivelul ureterului.

Divergențe serioase există și printre fiziologi în privința nodului sinusal, pe care unii îl localizează la cîine la nivelul calicelui superior, opinie care concordă cu constatarea că rezecția polului superior al rinichiului încetinește ritmul contracțiilor, iar rezecția polului inferior o accelerează, alții situează nodul sinusal foarte proximal în basinet, pe baza frecvenței mai mari a contracțiilor spontane în calice și părțile juxtacaliceale ale basinetului (83), alții contestă existența unui *pacemaker* în basinet, deoarece legarea arterei renale, care ar trebui să-l altereze prin asfixia consecutivă, nu influențează peristaltismul și, în sfîrșit, alții susțin că nodul sinusal ar fi localizat la joncțiunea pielo-ureterală, deoarece aici există o activitate electrică negativă față de segmentele ureterale mai distale (89) și pentru că în basinet nu există modificări semnificative de presiune.

Dar se admite că nu este obligator ca celulele nodului sinusal să difere structural de alte celule musculare, fiind suficient doar ca excitabilitatea lor să fie mai mare comparativ cu a altor celule musculare pentru a căpăta proprietăți de *pacemaker*. În acest sens s-a dovedit hiperexcitabilitatea și labilitatea electrică a basinetului, precum și faptul că celulele musculare ale ureterului au o activitate electrică diferită în diverse segmente și ca urmare se înregistrează două tipuri de variații ale potențialului membranar, unele mici și lente, însoțite de creșteri ale tonusului muscular, propagate pe o distanță mică, probabil controlate de nodul sinusal și altele caracterizate prin vîrfuri, care însoțesc contracțiile regulate. Celulele nespecializate pot căpăta funcție de nod sinusal consecutiv sumării potențialelor subliminare ale unui mare număr de celule, generînd un potențial de acțiune propagat. Nespecificitatea relativă a celulelor cu rol de *pacemaker* ar putea explica faptul că în condiții patologice diverse segmente ureterale pot prelua rolul de nod sinusal. De altfel *in vitro* orice segment ureteral, care are o lungime de cel puțin 2,5 cm, poate să prezinte contracții ritmice spontane, dar nodurile sinusale secundare au o activitate mai puțin regulată, mai relativă, cu descărcări paroxistice separate de diastole, ineficiente pentru transportul urinii (83).

2. *Distensia sau distorsiunea mecanică* a pereților sistemului pielo-ureteral declanșează contracții și chiar influențele nodului sinusal se pare că necesită un oarecare grad de distensie a căilor urinifere. S-a emis ipoteza că motricitatea acestor conducte ar fi

consecința distensiei peretelui caliceal, care expulzează urina în basinet pe care îl destinde, declanșînd o sistolă basinetală, urmată de expulzia unei anumite cantități de urină în ureterul superior, a cărui distensie este urmată de contracții ritmice, care transportă boluri succesive de urină în vezică. Conform acestei ipoteze activitatea contractilă a sistemului pielo-ureteral ar depinde direct de volumul urinar secretat de rinichi și, deci, ar trebui să se oprească în condiții de anurie. Dar undele peristaltice sînt prezente și în lipsa secreției urinare — *dry runs*, — iar bontul ureteral după nefrectomie își păstrează activitatea contractilă spontană.

Distensia ureterală poate declanșa contracția oricărui nivel al ureterului cu condiția ca gradul și viteza distensiei să depășească un anumit prag. În principiu această contracție se propagă în ambele direcții, dar atunci cînd distensia este produsă de sosirea unui bol urinar proximal undele de contracție se pot propaga numai distal, deoarece segmentul proximal se află în perioada refractară. Distensia ureterală produsă de bolul urinar favorizează propagarea undei peristaltice generată în nodul sinusal, deoarece provoacă o anumită depolarizare a celulelor musculare și le mărește excitabilitatea, ambeleme canisme potențîndu-se reciproc în a facilita transportul urinii.

Bolul urinar nu este împins întotdeauna cu o forță suficientă ca să poată destinde ureterul cu pereții colabați și de aceea urina se acumulează temporar, constituind cistoizii *(spindles)*, pînă ce o nouă undă de contracție provoacă dilatația critică a ureterului care precede unda contractilă. Radiologic se disting trei cistoizi de lungime variabilă, care se produc cu regularitate: lombar, sacro-iliac și pelvin; cel superior propagă contracția chiar dacă este blocată scurgerea urinii, iar ceilalți doi prezintă adesea un „răspuns de distensie", care se opune contracției prin propagare, observat în special în obstrucții, cînd presiunea intraureterală crește foarte mult.

3. *Sistemul nervos vegetativ* s-a susținut de unii autori că ar coordona peristaltismul pielo-ureteral, fie prin intermediul influențării activității nodului sinusal (situat în partea superioară a tractului urinar), fie determinînd direct contracția musculaturii netede din pereții acestor structuri. S-a menționat anterior că în peretele ureteral se găsesc fibre vegetative adrenergice și colinergice, foarte puține în basinet și la nivelul joncțiunii pielo-ureterală, foarte abundente în segmentele distale ale ureterului și la joncțiunea uretero-vezicală. Stimularea nervilor splanhnici sau a pediculului renal produce prin intermediul fibrelor α-adrenergice, creșterea tonusului și peristaltismului ureteral, mai ales în porțiunile proximale ale ureterului (14), iar stimularea nervului hipogastric exercită același efect, în special în porțiunile ureterale inferioare. În schimb, denervarea pediculului renal și decapsularea sînt urmate de efecte cronotrop și inotrop negative, oprirea peristaltismului și dilatarea ureterului timp de 3 luni după operație.

Cercetări asupra influențelor mediatorilor simpatici și ale inhibitorilor lor asupra motilității pielo-ureterale, efectuate pe ureterul izolat sau pe ureterul *in situ*, au furnizat rezultate contradictorii, din cauza unor tehnici inadecvate. Studiile pe ureterul izolat de obicei au fost efectuate cu doze extrem de mari, de aceea rezultatele obținute sînt lipsite de valoare pentru condiții fiziologice sau patologice, iar cercetările efectuate cu hidroforograf, aparat care măsoară efectul drogurilor asupra motilității pielo-ureterale prin variațiile fluxului urinar, sînt de asemenea criticabile, deoarece frecvența picăturilor de urină, înregistrată de

acest aparat, nu era concordantă cu contracţiile ureterale observate direct (57). Manometrele electronice, conectate cu catetere închise pline cu lichid, introduse mai recent în practica investigării clinice, înregistrează contracţiile ureterale asociate sau nu cu un transport de urină. Dar şi această metodă poate furniza rezultate eronate, deoarece amplitudinea presiunii poate să nu fie un indice adecvat al forţei contractile, creşterea tonusului ureteral putînd fi asociată cu diminuarea diametrului lumenului său fără modificări ale presiunii ureterale de repaus, iar substanţele testate (catecolaminele) pot influenţa peristaltismul ureteral prin modificări ale fluxului urinar, sau ale irigaţiei ureterale, fără a acţiona direct asupra ureterului. În sfîrşit, trebuie subliniat că activitatea ureterală poate să prezinte variaţii spontane şi, mai ales, după introducerea de catetere *à demeure*.

Numeroase cercetări au evidenţiat importanţa catecolaminelor în controlul motilităţii pielo-ureterale în condiţii fiziologice. Astfel atît la om cît şi la cîine s-a demonstrat prezenţa în ureter atît a epinefrinei cît şi a norepinefrinei, mobilizabile sub influenţa rezerpinei, precum şi proprietatea ureterului de a capta norepinefrina marcată administrată sistemic (14). Epinefrina exercită un efect stimulant puternic asupra activităţii motorii a ureterului izolat, iar izoproterenolul — stimulator puternic al β-receptorilor adrenergici — diminuă sau chiar opreşte peristaltismul atît pe ureterul izolat, cît şi *in situ*, efect care dispare după blocarea β-receptorilor (41). Efectul stimulant al catecolaminelor este inversat de fenoxibenzamină (α-blocant adrenergic). Aceste rezultate dovedesc existenţa de receptori adrenergici în basinet şi ureter, importanţă majoră avînd în special α-receptorii a căror activare stimulează frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor. De altfel se cunoaşte faptul că în stările de stres pot apare colici nefretice ca urmare a descărcărilor de norepinefrină, iar într-o proporţie de 68% colicile nefretice dispar prin administrare de blocanţi ai α-receptorilor şi stimulanţi ai β-receptorilor adrenergici (45). Stimularea β-receptorilor adrenergici, pe care unii autori i-au găsit doar în segmentele distale ureterale, exercită efecte mai slabe şi mai puţin constante, caracterizate prin diminuarea frecvenţei şi amplitudinii contracţiilor, a tonusului şi presiunii de bază. Cu toate că atît epinefrina cît şi norepinefrina stimulează frecvenţa contracţiilor, nu s-a precizat dacă măresc şi inotropismul ureteral, înregistrările de tensiune demonstrînd o sumaţie incompletă a forţelor contractile locale.

Efectele menţionate ale catecolaminelor şi inhibitorilor lor dovedesc că celulele musculare pielo-ureterale sînt dotate cu receptori adrenergici (α şi β), dar nu şi existenţa unei inervaţii simpatice funcţionale, dovadă fiind absenţa alterărilor activităţii peristaltice ureterale, sau a fenomenului de hipersensibilizare de denervare, după epuizarea rezervelor de norepinefrină din fibrele adrenergice ale acestor structuri prin 6-hidroxidopamină — simpatectomia chimică (86). Unii autori (20) au emis ipoteza că influenţa sistemului adrenergic s-ar exercita prin intermediul celulelor cromafine inervate de fibre adrenergice, celule dotate cu capacitatea de a secreta histamină şi serotonină, care ar proteja mucoasa ureterală faţă de agenţii nocivi şi ar mări sensibilitatea ei la modificări ale compoziţiei urinii (82).

Influenţa sistemului parasimpatic asupra motricităţii pielo-ureterale este mai puţin elucidată, cu toate că s-a evidenţiat la mamifere şi la om prezenţa colinesterazei şi a fibrelor colinergice la ambele capete ale ureterului (20), fibrele postganglionare fiind situate în special în jurul fasciculelor musculare. Unii autori nu au obţinut

nici un efect după stimularea pneumogastricului și a nervilor pelvini și nici după doze de fizostigmină care măresc semnificativ motilitatea intestinală. Dar dozele mari de acetilcolină stimulează peristaltica ureterală atît *in vitro* cît și *in vivo*, efect blocat de atropină. Stimularea nervilor pelvini influența motilitatea ureterală numai dacă vezica era plină și nu aveau nici un efect dacă vezica era goală. Deci influențele parasimpaticului și ale substanțelor colinergice asupra sistemului pielo-ureteral sînt slabe, variabile la diverse specii și uneori prezente numai în anumite condiții speciale.

Din datele menționate reiese că stimularea sau secționarea nervilor vegetativi ai sistemului pielo-ureteral nu permite a se face o disjuncție clară între efectele directe asupra contractilității și cele secundare modificărilor irigației sau ale diurezei. Cît privește ganglionii intramurali adrenergici și colinergici, evidențiați în peretele basinetal și mai ales la joncțiunea uretero-vezicală, nu par determinanți pentru inducerea peristaltismului ureteral, dar, probabil, că dețin un rol în coordonarea funcțională a segmentului inferior al ureterului și a vezicii. De altfel după transplantare renală, care întrerupe toate legăturile nervoase ale sistemului excretor urinar, nu s-au observat modificări importante ale peristaltismului ureteral și nici vreo atrofie musculară (81), iar ganglioplegicele și stimulanții ganglionari (DMPP), nu influențează activitatea motorie a ureterului (14). În concluzie se poate spune că atît sistemul vegetativ extrinsesc cît și cel intramural pot influența activitatea pielo-ureterală, dar nu sînt necesari pentru a induce sau a propaga undele peristaltice. Generarea stimulilor ritmici care determină undele peristaltice este probabil de origine miogenă (nodul sinusal), iar rolul sistemului vegetativ este de modulator al acestei activități bazale și de coordonator al adaptării acestei activități la condițiile fiziologice variabile.

Acumularea, contenția și evacuarea urinii

Urina elaborată permanent de rinichi este descărcată ritmic de uretere în vezica urinară, organ cu musculatură netedă puternică avînd funcție de rezervor în perioadele intermicționale și de organ evacuator în timpul micțiunilor. Acumularea urinară în vezică decurge lent și este inconștientă, în timp ce evacuarea vezicală este un act conștient care se realizează rapid. În condiții obișnuite micțiunea are loc numai după ce acumularea urinii în vezică a atins capacitatea fiziologică vezicală declanșînd senzația necesității de a urina, dar omul poate urina și voluntar atunci cînd vezica este doar parțial umplută. Cîinele mascul poate de asemenea urina cînd vezica nu este plină, acesta fiind un act reflex complex controlat hormonal (48).

Acumularea urinii în vezică este posibilă datorită anumitor proprietăți intrinseci ale musculaturii detrusorului, iar contenția vezicală este asigurată prin mecanisme neurovegetative. Evacuarea vezicală prin actul micțiunii este un proces extrem de complex, cu control reflex și voluntar, coordonat de centri medulari, la rîndul lor, facilitați sau inhibați de numeroși alți centri nervoși supraetajați și se realizează grație coordonării adecvate a contracției musculaturii detrusorului, simultan cu relaxarea aparatului sfincterian neted și striat al colului vezical.

Anatomia funcțională a vezicii urinare

Adaptată perfect pentru funcțiile de rezervor și de evacuare urinară, vezica urinară este un adevărat complex neuromuscular. Vezica urinară, derivată embriologic din porțiunea urogenitală a cloacei, este constituită dintr-o porțiune sferică — fundul sau calota — și o porțiune scurtă cilindrică — uretra posterioară —, care include uretra posterioară și membranoasă la bărbat și porțiunea corespunzătoare a uretrei la femeie. Cele două porțiuni ale vezicii constituie o unitate funcțională.

Vezica urinară este căptușită spre interior de o mucoasă impermeabilă constituită din cîteva straturi de epiteliu stratificat, ale cărui celule, turtite spre suprafață și cuboide în profunzime, sînt situate pe o *lamina propria* fibroelastică, denumită uneori submucoasă în mod incorect, deoarece tractul urinar nu posedă o adevărată *muscularis mucosae*. Celulele de tranziție ale mucoasei vezicale au proprietatea de a putea aluneca una pesta alta, mărind astfel suprafața mucoasei pe socoteala grosimii stratului celular, fără întreruperea continuității epiteliului (8). De aceea mucoasa este formată din 5—6 rînduri de celule cînd vezica este goală și numai din 2—3 rînduri cînd vezica este destinsă.

Musculatura netedă puternică a peretelui vezical, amestecată cu o considerabilă cantitate de țesut elastic, mai ales la nivelul colului vezical și de-a lungul uretrei posterioare, are o structură extrem de complexă. Clasic se consideră că musculatura netedă a calotei vezicale — detrusorul — este alcătuită din 3 straturi concentrice: un strat intern longitudinal de fibre, care se termină înconjurînd uretra posterioară la bărbat și aproape întreaga uretră la femeie, un strat mijlociu circular ale cărui fibre se răspîndesc la nivelul trigonului vezical, înconjoară fața anterioară și fețele laterale ale zonei cervico-trigonale și se termină pe marginile laterale ale trigonului și un strat extern longitudinal, care spre bază trimite un contingent de fibre posterioare ce se inseră pe trigon și un alt contingent mai puternic de fibre postero-laterale ce se distribuie uretrei posterioare la bărbat și aproape întregii uretre la femeie (51). Cercetări mai minuțioase nu au putut confirma această descriere. Unii autori (2) susțin că fasciculele musculare ale detrusorului, la început longitudinale, devin apoi circulare și trec dinaintea înapoia vezicii sau invers, apoi pătrund în profunzime, se încrucișează cu fasciculele musculare din partea opusă, trec în stratul muscular profund al pereților laterali ai vezicii și, după o nouă încrucișare, devin longitudinale. Fasciculele longitudinale din peretele vezical anterior se continuă în pereții anteriori și laterali ai uretrei posterioare și formează musculatura colului vezical, iar fasciculele longitudinale din peretele vezical posterior se termină în trigon. Alți autori (8) au ajuns la concluzia că la nivelul calotei vezicale detrusorul ar fi alcătuit dintr-o rețea de fascicule musculare anastomozate fără nici o orientare precisă.

Musculatura trigonului vezical este continuarea directă a fibrelor musculare ureterale, contracția fibrelor sale determinînd deplasarea în jos și închiderea orificiilor ureterale. În părțile superficiale ale musculaturii trigonale se află fibre musculare transversale, constituind anse cu diametrul în scădere, care înconjoară orificiul vezical și se termină în peretele antero-lateral al uretrei posterioare — sfincterul trigonal. Contracția acestor fibre, care nu deține nici un rol în micțiune, închide orificiul vezical și previne refluxul spermei în vezică.

Colul vezical se admite clasic că ar fi prevăzut cu 2 sfinctere, unul intern neted și celălalt extern striat, care ar

controla continența și, respectiv, evacuarea vezicii. Unii autori (8) nu recunosc însă existența unui adevărat sfincter circular neted, ci doar o acumulare minoră de fibre musculare netede, fasciculele arcuindu-se spre colul vezical și apoi îndepărtîndu-se de el, ceea ce sugerează că prin contracția lor s-ar realiza mai degrabă deschiderea, decît închiderea colului vezicii. Alți autori (2) descriu fascicule musculare netede dispuse în ansă în jurul orificiului vezical, a căror contracție ar deschide orificiul intern al colului și a căror întindere l-ar închide. Observațiile clinice au precizat că orificiul intern al vezicii, închis în timpul perioadei de acumulare urinară, se deschide în timpul micțiunii prin contracția fibrelor musculare care trec din vezică în peretele uretral. De aceea se admite că fibrele musculare bazale ale detrusorului se continuă cu cele ale sfincterului intern neted, fiind astfel aranjate încît contracția detrusorului relaxează fibrele periuretrale (sfincterul), explicînd de ce sfincterul intern nu poate fi deschis sau închis independent de contracția sau relaxarea detrusorului.

La nivelul uretrei membranoase la bărbat și în treimea inferioară a uretrei la femeie există un „sfincter" extern striat, partea a diafragmului uro-genital, avînd funcția de a închide (sau deschide) voluntar orificiul colului vezical. Musculatura diafragmului pelvin (mușchii pubococcigieni, iliococcigieni și puborectali), suspendată între pelvis, cercul tendinos al mușchiului obturator și coccis, deține un rol fundamental în controlul actului micțiunii, deoarece pereții uretrei, similar celor ai rectului și vaginului, sînt atașați musculaturii diafragmului pelvin pe care îl străbat. Contracția musculaturii perineale produce scurtarea diafragmului urogenital, cu ridicarea vezicii și prostatei și întinderea uretrei, rectului și vaginului. Prin cineradiografie s-a arătat că prin contracția voluntară a mușchiului compresor al uretrei, concomitent cu ridicarea bazei vezicii, datorită contracției mușchilor perineali, se oprește micțiunea și materialul radioopac acumulat în uretra proximală trece înapoi în vezică, iar contracția mușchilor bulbocavernoși și ischiocavernoși produce expulzia restului de substanță de contrast din uretra subdiafragmatică. La femei porțiunea proximală a sfincterului este constituită din fibre ale mușchilor pubococcigieni, care formează un evantai în jurul părții posterioare a uretrei proximale și a colului vezical, porțiunea mijlocie a sfincterului este formată din fibre care înconjoară segmentul membranos al uretrei, iar porțiunea anterioară a segmentului subdiafragmatic al uretrei este susținută de anse de fibre din mușchii bulbocavernoși. La bărbat musculatura striată sub vîrful prostatei, structurată în formă de potcoavă cu deschizătura dorsal, încercuind deci numai parțial uretra, provine din musculatura trigonului și în porțiunea subdiafragmatică a uretrei din mușchii bulbocavernoși, asigurînd prin contracția ei evacuarea conținutului uretral la sfîrșitul micțiunii sau după ejaculare.

Uretra este un simplu conduct membranos prin care se scurge urina în jet continuu în timpul micțiunii. În interior uretra este căptușită de o mucoasă formată dintr-un epiteliu care se modifică progresiv, trecînd de la tipul stratificat prismatic, la cel pseudostratificat cilindric și apoi la tipul pavimentos spre extremitatea terminală, unde se continuă cu epiteliul cutanat. La bărbat uretra peniană este cuprinsă în corpul spongios. Segmentele uretrale prostatic și membranos la bărbat și partea corespunzătoare a uretrei la femeie sînt înconjurate de musculatură netedă și striată, descrisă anterior sub denumirea de sfincterele uretrei.

Inervația vezicii, colului vezical și a sfincterelor colului. Aceste structuri, care din punct de vedere funcțional

constituie o unitate, au o inervație extrem de complexă, intrinsecă și extrinsecă.

Inervația intrinsecă constă din grupe de celule ganglionare situate în grosimea detrusorului, mai abundente în partea postero-inferioară a vezicii. Acești neuroni pot asigura tonusul și automatismul detrusorului, după cum dovedește faptul că fîșii de vezică de iepure puse în baia de organe, în condiții convenabile, continuă să aibă o activitate spontană contractilă ritmică (8). Suspendarea unei vezici izolate în ser și umplerea ei printr-un ureter cu soluție salină caldă este urmată de apariția unor contracții ritmice și la un anumit nivel de distensie de o contracție puternică care evacuează vezica (Müller 1919). Dar inervația intramurală nu poate asigura o micțiune normală și de aceea, după deconectarea nervoasă a vezicii prin leziuni medulare, se instalează retenție de urină (a se vedea „vezica autonomă").

Inervația extrinsecă sensitivă și motorie este asigurată de sistemul vegetativ parasimpatic și simpatic și de sistemul cerebrospinal. Cercetările experimentale și clinice au precizat că atît funcția de contenție cît și cea de evacuare vezicală sînt controlate reflex, pe baza impulsurilor provenite de la receptorii vezico-cervicali. Integrarea impulsurilor vezicale se face în centrii sacrolombari ai micțiunii, controlați de centri supramedulari situați la diverse niveluri ale nevraxului pînă în scoarța cerebrală, de unde pornesc impulsurile eferente pentru declanșarea voluntară a micțiunii.

Controlul medular al micțiunii

Micțiunea este fundamental un act reflex medular facilitat sau inhibat de centri nervoși superiori și supus facilitării și inhibiției voluntare. Similar oricărui reflex, micțiunea reflexă are ca substrat morfologic un arc reflex constituit din receptori, căi aferente, centri vegetativi situați în partea inferioară a măduvei și căi eferente care influențează direct musculatura vezico-cervicală.

Terminațiile sensitive receptoare, prezente în toate straturile peretelui vezical, sînt de mai multe tipuri, unele încapsulate (corpusculii Pacini cu capsulă groasă lamelată și terminație nervoasă simplă, corpusculii Golgi-Mazzoni cu capsulă subțire și terminație nervoasă încolăcită „corpusculii genitali" cu fibre nervoase complexe ramificate și fin încapsulate), altele neîncapsulate (corpusculii Krause cu terminații larg încolăcite, spiralate, terminațiile nervoase libere, corpusculii alungiți Ruffini constituiți din terminații nervoase complex ramificate). În straturile superficiale ale peretelui vezical sînt prezenți numeroși corpusculi Pacini, mai ales în regiunea trigonului, în stratul muscular se află atît terminații încapsulate cît și neîncapsulate, caracteristice fiind în special terminațiile foarte complex ramificate, în submucoasă terminațiile receptoare sînt similare celor din stratul muscular, iar în stratul epitelial se găsesc atît terminații nervoase libere cît și terminații arborescente, ramificate.

Variatele aspecte morfologice ale terminațiilor nervoase receptoare nu corespund obligator unor diferențieri funcționale, dovadă fiind faptul că o singură fibră dă atît terminații încapsulate cît și neîncapsulate (92). Cercetări electrofiziologice, constînd în înregistrarea potențialelor de acțiune din fibre izolate ale plexului pelvin, au precizat că majoritatea terminațiilor nervoase din vezică sînt receptori de distensie. Descărcările de potențiale, absente sau rare și neregulate cînd vezica este goală, cresc progresiv pe măsura umplerii vezicii, putînd deveni chiar continue (39). Deoarece distensia pasivă și contracția activă stimulează receptorii vezicali numai cînd apar

simultan, dar nu și separat, se admite că terminațiile nervoase vezicale sînt receptori de tensiune aranjați în serie cu fibrele musculare (39). Terminațiile nervoase vezicale se comportă asemănător fusurilor neuromusculare, deoarece pe fîșiile de mușchi vezical cu inervație păstrată, supuse la întindere cu diverse greutăți, s-a demonstrat existența unei relații între frecvența potențialelor de acțiune și greutatea cu care sînt întinse.

Înregistrarea la cîine a potențialelor din fibre nervoase aparținînd nervilor hipogastrici, pelvici și rușinoși în timpul distensiei pasive și al contracției active vezicale, a precizat existența mai multor tipuri de terminații receptoare și anume, pe de o parte, terminațiile situate în grosimea peretelui vezical, la rîndul lor, de două subtipuri: unele cu adaptare rapidă, stimulate de modificările rapide ale conținutului vezical și de contracția detrusorului și altele cu adaptare lentă, stimulate de creșterea presiunii intravezicale și, pe de altă parte, terminațiile situate în părțile exterioare ale peretelui vezical, stimulate de modificările poziției vezicii sau de alterările presiunii pulsului.

Micțiunea reflexă poate fi inițiată prin distensia vezicii care declanșează contracții ale detrusorului, dar evacuarea completă a vezicii depinde de menținerea contracției detrusorului, care este datorată impulsurilor proprioceptive (2). Cît privește receptorii situați spre suprafața externă a vezicii, probabil că ei nu dețin o importanță majoră în micțiune. Impulsurile centripete de la acești receptori se transmit prin nervii hipogastrici și rușinoși, distensia uretrei fiind urmată de descărcări de potențiale de acțiune în nervii hipogastrici, pelvici și rușinoși, iar irigarea uretrei de descărcări numai în nervii rușinoși.

Mucoasa vezicală este sensibilă la om și la tact, durere și, probabil, la rece, deoarece irigația vezicii cu apă foarte rece declanșează dorința de a urina și inițiază contracții ale detrusorului și relaxarea mușchilor planșeului perineal (10). Receptorii pentru durere probabil sînt terminațiile nervoase libere, corpusculii Krause ar fi receptorii pentru rece, iar corpusculii încapsulați receptorii pentru distensia pasivă și contracția activă.

Sfincterul uretral extern, de a cărui activitate depinde în cea mai mare măsură continența vezicală, prezintă descărcări tonice în condiții de repaus. În timpul umplerii vezicale frecvența descărcărilor crește inițial, dar încetează cînd apar contracții vezicale, iar în timpul urinării există liniște electrică (64). Inhibiția tonusului acestui sfincter în timpul micțiunii voluntare, precum și revenirea instantanee a tonusului prin oprirea voluntară a micțiunii sînt determinate de influențe nervoase supramedulare.

Căile nervoase vezico-cervicale sînt reprezentate atît de nervi vegetativi, simpatici (nervii hipogastrici) și parasimpatici (nervii pelvici), cît și de nervi aparținînd sistemului somatic (nervii rușinoși). Toți acești nervi sînt micști, conținînd deci atît fibre aferente care conduc impulsuri de la diverși receptori vezicali, cît și fibre eferente care conduc impulsuri efectoare spre musculatura vezico-cervicală. S-au descris două circuite vegetative elementare, unul parasimpatic, celălalt simpatic, care asigură funcțiile reflexe ale vezicii.

Circuitul reflex parasimpatic

Circuitul reflex parasimpatic transmite centripet impulsuri de la receptorii de distensie din pereții vezicali pe fibre aferente care se grupează în nervii vezicali, străbat ganglionul pelvic, formează nervii pelvici (erectori), intră în măduvă prin rădăcinile posterioare S_1-S_4 și aici fac sinapsă, direct sau prinintermediul unui neuron intercalar, cu neuronii medulari parasimpatici efec-

tori. La cele mai multe animale şi la om măduva sacrată şi coccigiană diferă de segmentele superioare, în legătură probabil cu necesităţile coordonării activităţii organelor pelvine, cornul anterior fiind mai redus, în schimb, fiind mai dezvoltate cornul posterior şi zona intermediolaterală. Neuronii preganglionari parasimpatici pentru detrusor şi uretră se află în coloana intermediolaterală a măduvei şi în coloana medioventrală în apropierea canalului ependimar, în segmentele S_2—S_4 (după alţi autori S_1—S_5). Calea eferentă, motorie, a circuitului parasimpatic este constituită din axonii neuronilor medulari sacraţi, care părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare, şi după ce intră în constituţia nervilor pelvici (erectori), traversează ganglionul pelvic şi apoi, prin nervii vezicali ajung la nivelul peretelui vezical unde fac sinapsă. Fibrele postganglionare, după un scurt traect, constituie un reticul din care sînt inervate fibrele musculare ale detrusorului, sfincterului neted al colului şi al uretrei adiacente, fiecare celulă musculară primind inervaţie.

Circuitul parasimpatic are o importanţă deosebită în actul micţiunii, deoarece serveşte la realizarea reflexă a contracţiei detrusorului şi relaxarea simultană a sfincterului uretral intern. Datorită reflexelor realizate pe acest circuit are loc micţiunea reflexă la copiii pînă la 2—3 ani, precum şi la pacienţii cu secţiuni medulare deasupra centrului sacrat al micţiunii.

Circuitul reflex simpatic

Circuitul reflex simpatic, care conduce de asemenea impulsuri declanşate de umplerea vezicii, este constituit de fibre care intră în nervii vezicali, plexul pelvic, nervii hipogastrici, plexul hipogastric superior, nervii splanhnici lombari, pătrund în măduvă prin rădăcinile posterioare D_{10}—L_3 şi fac sinpasa, printr-un neuron intercalar, cu neuronii simpatici din coloana intermediolaterală. Prin intermediul neuronului intercalar fibrele simpatice aferente stabilesc conexiuni cu alţi neuroni sensitivi şi vegetativi, astfel fiind explicată declanşarea unor reflexe vasomotorii şi sudorale corelate cu distensia vezicii. Calea eferentă, motorie, a circuitului simpatic este reprezentată de axonii neuronilor simpatici din coloana intermediolaterală, care părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare L_2—L_5, ajung prin ramurile comunicante albe în lanţul simpatic paravertebral, unde fac sinapsă numai o parte din fibre, cea mai mare parte a fibrelor făcînd sinapsă în ganglionul mezenteric inferior, în plexul vezical sau chiar în peretele vezicii. Fibrele postganglionare trec prin nervii splanhnici lombari, plexul hipogastric superior, nervii hipogastrici, ganglionul pelvic şi nervii vezicali şi participă la inervaţia motorie a musculaturii detrusorului şi a sfincterului intern, a prostatei şi uretrei inferioare.

Clasic se admite că impulsurile transmise pe circuitul simpatic determină la om relaxarea detrusorului şi contracţia sfincterului intern neted, avînd astfel un rol important în realizarea funcţiei de contenţie a vezicii. Cercetări mai recente au precizat însă că aceste fibre nu influenţează semnificativ motilitatea corpului şi a colului vezical, dar, prin acţiune asupra musculaturii trigonului şi crestei interureterale, închid orificiul colului vezical în timpul ejaculării, împiedicînd pătrunderea spermei în vezică.

Controlul voluntar al micţiunii include participarea unui circuit nervos somatic, constituit din fibre aferente, care transmit informaţii de la nivelul receptorilor vezicii şi uretrei. Aceste fibre, care semnalizează distensia vezicală şi senzaţia necesităţii de a urina, urmează calea nervilor ruşinoşi şi pătrund în măduvă mai ales prin rădăcinile posterioare S_2 şi S_3. Fibrele nervoase venite prin nervii ruşinoşi

şi pelvici ajung la nivelul aceloraşi segmente medulare şi se termină la fel ca acestea, făcînd sinapsa cu celule din grupurile dorsal şi ventral ale nucleului intermediolateral, precum şi în cornul ventral al acestor segmente, care conţine motoneuronii sfincterului extern striat; unele fibre se termină în cornul dorsal ale cărui celule formează originea tractului spinotalamic lateral prin care care se transmit ascendent impulsurile sensibilităţii termice şi dureroase, iar unele fibre nu se întrerup ci urcă direct pînă în bulb, trimiţînd colaterale măduvei lombare. În cornul anterior al aceloraşi segmente sacrate se termină şi fibrele eferente pontine care influenţează tonusul sfincterului extern al uretrei. Fibrele eferente, motorii, părăsesc măduva, la cele mai multe animale prin rădăcinile anterioare ale segmentelor medulare S_1—S_4, iar la om prin rădăcinile S_2 şi S_4 şi intră în nervii ruşinoşi interni. Majoritatea fibrelor sînt mari, mielinizate şi se distribuie musculaturii sfincterului extern striat, dar există şi fibre mici, mielinizate, care exercită efecte vasomotorii, motorii şi inhibitorii asupra musculaturii netede. Stimularea electrică a rădăcinilor anterioare S_3 şi S_4 la paraplegici a arătat că acestea inervează atît detrusorul cît şi sfincterul extern al uretrei.

Controlul supramedular al micţiunii

Micţiunea este un reflex spinal controlat în condiţii fiziologice de numeroşi centri nervoşi, supraspinali, care sînt informaţi permanent asupra stării de distensie a vezicii prin fibre ascendente care ajung la diverse niveluri, pînă la scoarţa cerebrală. Ca urmare a integrării impulsurilor aferente în diverşi centri se transmit pe căi eferente impulsuri care facilitează sau inhibă micţiunea, prin influenţarea activităţii centrilor reflecşi lombosacraţi. (fig. 73—74).

Influenţa bulbară este condiţionată de impulsuri care se transmit de la nivelul centrilor medulari ai micţiunii către centrii situaţi în substanţa cenuşie a bulbului. Căile aferente — constituite din axonii celui de al doilea neuron al căii senzitive — sînt organizate în două tracturi principale:

— vagul sensitiv pelvin, tract situat în partea superficială paramediană a funiculului dorsal al măduvei, continuare directă a fibrelor sensitive din nervii pelvici şi ruşinoşi, conduce impulsuri legate de distensia pasivă a vezicii şi se termină în nucleul paraalar şi tractul sacrobulbar, conţinînd axonii neuronilor din grupul dorsal al nucleului intermediolateral sacrat (jumătatea sensorială a centrului sacrat al micţiunii), care se încrucişează aproape complet în segmentele sacrolombare şi, după un traect ascendent în funiculul lateral, se termină în nucleii paraalar, juxtasolitar şi lateral, conduce impulsuri legate de contracţia vezicală. Fibrele ascendente ale celor două tracturi constituie segmentul aferent al reflexelor care implică centrii supraspinali ai micţiunii şi ai micţiunii voluntare.

Terminarea în bulb a ambelor tracturi ascendente care transmit informaţii de la vezică, sugerează atît existenţa unor centri bulbari care reglează activitatea organelor pelvine, cît şi a unui sistem suprabulbar de fibre nervoase care conduc mai sus impulsurile respective.

Stimularea formaţiunii reticulate bulbare dorsomediale, între vîrful rostral al ariei *ala cinerea* şi capătul caudal al decusaţiei piramidelor, este urmată de contracţia atît a vezicii cît şi a rectului, iar stimularea formaţiunii reticulate ventrolaterale între porţiunea cea mai rostrală a *ala cinerea* şi pînă imediat sub obex produce relaxare

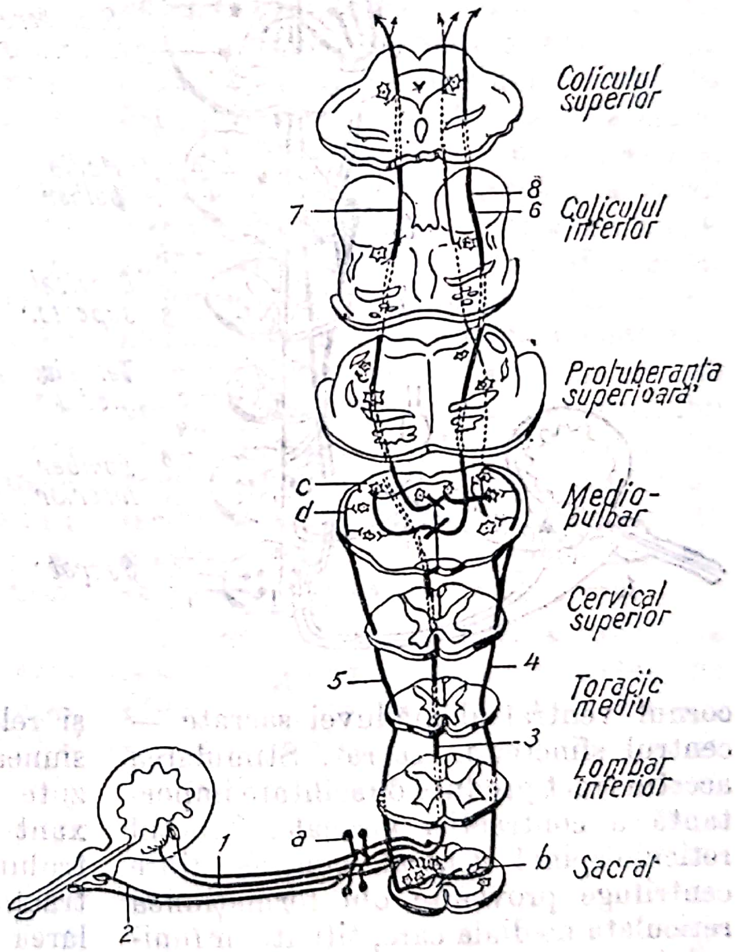
Cercetări minuţioase (48) au precizat la pisici existenţa a două arii bulbare, a căror excitare determină efecte antagoniste: aria situată în formaţiunea reticulată laterală, între rădăcina spinală a trigemenului şi oliva bulbară, producînd contracţia vezicii — centrul bulbar vezicoconstrictor —, iar aria situată în formaţiunea reticulată dorsomedială în apropierea nucleului hipoglosului şi medial de fasciculul solitar, producînd relaxarea vezicii — centrul bulbar vezicorelaxant.

Fig. 73 — Nucleii sensitivi şi tracturile aferente ale reflexului micţiunii în trunchiul cerebral şi măduva spinării la pisică.

a — ganglion al rădăcinii posterioare; *b* — grup dorsal al nucleului intermediolateral; *c* — nucleul paraalar; *d* — nucleul juxtasolitar; *1* — nervii pelvici; *2* — nervul ruşinos; *3* — vagul sensitiv pelvin; *4* — tractul sacro-bulbar (fasciculul ascendent principal controlateral); *5* — tractul sacro-bulbar (fibre ascendente ipsilaterale); *6* — tractul paraalaro-talamic; *7* — tractul juxtasolitario-talamic (fascicul ascendent principal controlateral); *8* — tractul juxtasolitario-talamic (fibre ascendente ipsilaterale) (reprodus după Kuru M., 1965).

corelaxant de la aria mezencefalică omonimă. Neuronii nucleului paraalar trimit axoni care ajung pînă la talamus — tractul paraalaro-talamic —, trecînd prin aria vezicorelaxantă bulbară, iar axonii neuronilor din nucleul juxtasolitar urcă bilateral, pătrund în aria bulbară vezicorelaxantă, nucleul pontin al detrusorului şi ariile mezencefalice facilitatoare şi inhibitoare ale micţiunii şi se termină în talamus — tractul juxtasolitaro-talamic.

Centrii bulbari care controlează micţiunea transmit influenţele lor prin



Centrii bulbari sînt conectaţi în ambele sensuri cu centrii nervoşi superiori şi, la rîndul lor, influenţează activitatea centrilor medulari ai micţiunii. Centrul vezicoconstrictor primeşte fibre de la centrii omonimi din punte şi mezencefal, iar centrul vezi-

tracturile reticulospinale lateral şi ventral. Tractul reticulo-spinal lateral, conţinînd fibre de provenienţă mezencefalică, pontină şi bulbară, descinde în măduvă imediat ventral faţă de tractul piramidal lateral şi de la mijlocul segmentului lombar în partea superfi-

cială a coloanei dorsolaterale şi, fără a se încrucişa pînă în regiunea lombară inferioară unde o parte trec de partea opusă, se termină în nucleul intermediolateral al segmentelor lombosacrat — centrul vezicomotor sacrat — şi în

impulsuri inhibitoare pentru detrusor, stimularea electrică a acestui tract fiind urmată de relaxarea marcată a vezicii.

Răspunsurile vezicale obţinute prin stimularea centrilor bulbari constrictor

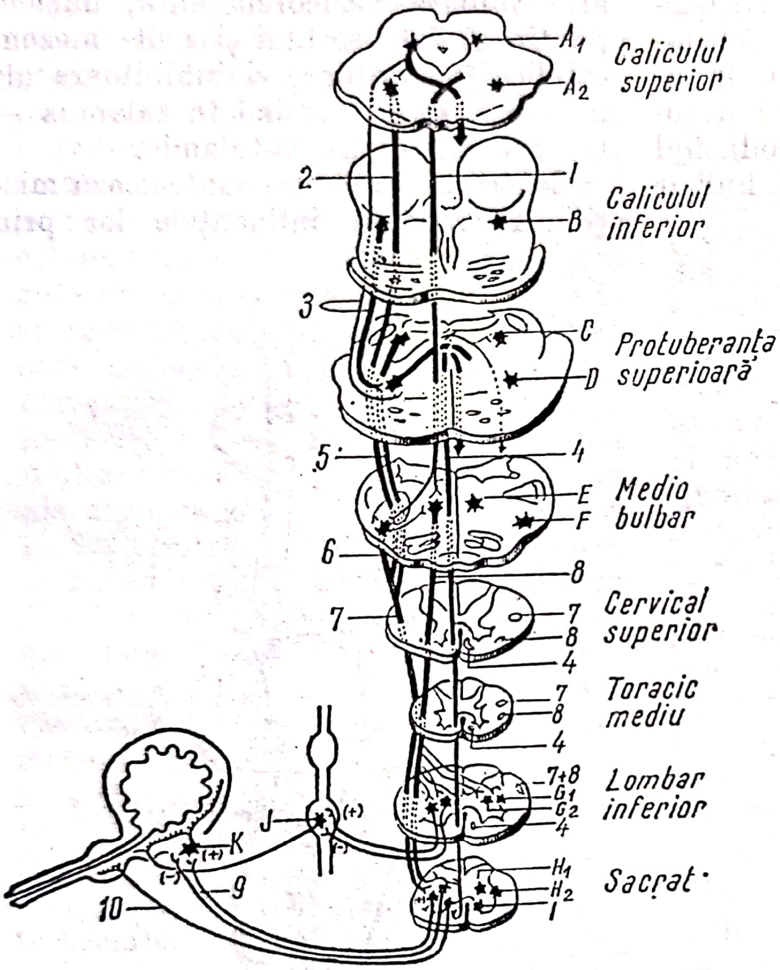


Fig. 74 — Nucleii motori şi tracturile eferente ale reflexului micţiunii în trunchiul cerebral şi măduva spinării la pisică.

A_1 —aria mezencefalică facilitatoare (originea tractului tecto-bulbo-sacrat); *B* — aria mezencefalică inhibitoare; *C* — nucleul detrusor pontin; *D* — nucleul pontin al sfincterului uretral extern; *E* — centrul bulbar vezicorelaxator; *F* — centrul bulbar vezicoconstrictor; G_1 — centrul lombar vezicomotor (inhibitor); H_1 centrul sacrat vezicomotor (inhibitor); H_2 — centrul sacrat vezicomotor (excitator); *I* — nucleul sacrat pentru sfincterul uretral extern; *J* — ganglion simpatic lombar; *K* — plexul vezical; *1* — tractul tecto-bulbar; *2* — tractul mezencefalo-bulbo-sacrat; *3* — tractul tecto-pontin; *4* — tractul medial reticulo-spinal; *5* — tractul ponto-bulbo-sacrat; *6* — tractul bulbo-sacrat; *7* — tractul reticulo-spinal lateral; *8* — tractul reticulo-spinal ventral; *9* — nervul pelvic; *10* — nervul ruşinos.

cornul ventral al măduvei sacrate — centrul sfincterian sacrat. Stimularea acestui tract produce o facilitare importantă a contracţiei vezicale. Tractul reticulo-spinal ventral conţine fibre centrifuge provenite din formaţiunea reticulată medială care, situate în funiculul lateral, se încrucişează parţial sub mijlocul segmentului lombar şi se termină în nucleul intermediolateral al măduvei sacrate (centrul vezicomotor sacrat) şi probabil că trimite fibre colaterale şi celulelor cornului anterior al măduvei sacrate (centrul sfincterian sacrat). Prin acest tract se transmit

şi relaxant ai vezicii depind de presiunea intravezicală, la presiuni scăzute stimularea centrului vezicorelaxant fiind fără efect, stimularea centrului vezicocontractant provocînd contracţia puternică a vezicii, iar stimularea simultană a ambilor centri arătînd că efectul vezicorelaxant reduce mult pe cel vezicocontractant; la presiuni intravezicale ridicate răspunsul relaxant este intensificat şi cel contractant este inhibat, iar stimularea simultană provoacă efect vezicocontractant, în timp ce efectul vezicorelaxant este redus cît se menţine

stimularea centrului vezicoconstrictor; la presiuni intermediare se obţin atît efecte contractante cît şi relaxante, iar stimularea simultană a ambilor centri produce un răspuns bifazic, întîi contracţie şi apoi relaxare vezicală. Între centrul vezicocontractant de o parte şi ambii centri vezicorelaxanţi s-au evidenţiat conexiuni anatomice, prin care se transmit probabil influenţele inhibitoare cînd este stimulat centrul bulbar vezicocontractant; de asemenea, au fost demonstrate conexiuni anatomice între cei doi centri relaxanţi vezicali, stimularea unuia fiind urmată de o activitate sincronă bilaterală (48).

Centrul vezicorelaxant se presupune că ar deţine un rol important în timpul acumulării urinii în vezică prin inhibarea contracţiilor vezicale. Cînd se ajunge însă la un anumit nivel critic de distensie, inhibiţia este inversată şi vezica se contractă reflex. Dar, ca urmare a contracţiei creşte presiunea intravezicală, facilitînd din nou activitatea centrului vezicorelaxant şi întrerupînd contracţiile vezicale. De aceea, pentru a se realiza evacuarea completă a vezicii, intervine un mecanism suprabulbar care eliberează vezica de sub influenţa centrului vezicorelaxant bulbar şi, concomitent, activează centrul vezicocontractant.

Stimularea electrică a capătului central al nervului pelvic secţionat determină contracţia atît a vezicii cît şi a muşchilor abdominali. Fibrele aferente ale acestui reflex intră în măduvă în segmentele S_1 şi S_2, fibrele celui de al doilea neuron urcă în special prin tractul sacro-bulbar controlateral şi se termină într-un centru situat în formaţiunea reticulată laterală în apropierea centrului vezicomotor (93). Activitatea integrată vezicoabdominală, obişnuit asociată şi cu relaxarea muşchilor perineali , — reflexul pelvico-perineo-abdominal —, deţine un rol important în efectuarea micţiunii la om.

Influenţa pontină asupra micţiuni ai fost preconizată de Barrington (4), care a descris un număr de 7 reflexe micţionale, dintre care două cu centrul mezencefalic, caracterizate prin declanşarea de contracţii vezicale ca urmare a distensiei vezicale şi a irigaţiei uretrei cu apă. Aceste reflexe sînt abolite de transsecţiunea măduvei cervicale superioare şi a măduvei toracice, dar nu şi de o secţiune rostrală faţă de mijlocul mezencefalului, dovedind existenţa unor centri care controlează tonusul vezical în trunchiul cerebral, între *calamus scriptorius* şi mezencefal. Cercetările efectuate pe pisici (5) au permis precizarea existenţei a doi centri situaţi în puntea rostrală cu influenţă asupra micţiunii: unul în formaţiunea reticulată dorsolaterală, în zona dintre pedunculul superior şi porţiunea rostrală a punţii, a cărui lezare bilaterală este urmată de imposibilitatea evacuării vezicii şi a cărui excitare determină contracţia puternică a detrusorului (nucleul pontin al detrusorului) şi celălalt care se extinde din porţiunea inferioară a apeductului pînă la jumătatea laterală a planşeului ventriculului IV, a cărui lezare bilaterală determină pierderea permanentă a necesităţii de a urina, iar stimularea sa produce relaxare vezicală.

Nucleul pontin al detrusorului este conectat printr-un puternic sistem de fibre descendente cu centrii bulbari vezicoconstrictor şi vezicorelaxant de ambele părţi, iar alt sistem de fibre intră în constituţia tractului reticulo-spinal lateral şi, după o nouă decusaţie în segmentul lombar, se termină în nucleii sacraţi intermediolaterali din ambele părţi. Fibrele ascendente ale acestui nucleu intră în fasciculul tegmental Forel, împreună cu fibre din nucleul spinal al trigemenului, din nucleul juxtasolitar bulbar şi din nucleul gustativ şi se termină în nucleii talamici ventral şi medial şi în subtanţa cenuşie centrală a mezencefalului. Fibrele de origine bulbară ale

fasciculului tegmental trec prin centrii bulbari vezicorelaxanţi din ambele părţi, iar cele care au originea, sau doar trec prin nucleul pontin al detrusorului, pătrund în aria legată de pierderea necesităţii de a urina. De la nucleul a cărui stimulare produce relaxarea vezicii porneşte o masă importantă de fibre, care, după ce se încrucişează parţial în punte, coboară în fasciculul longitudinal medial al punţii şi bulbului, apoi intră în tractul reticulospinal medial şi se termină în cornul anterior al măduvei sacrate, după ce pe parcurs a trimis colaterale ambilor centri vezicorelaxanţi bulbari. Stimularea acestei zone pontine produce creşterea descărcărilor pe electromiograma sfincterului uretral extern, de aceea a fost denumită „aria care controlează sfincterul extern" (48), în timp ce stimularea nucleului pontin al detrusorului inhibă puternic aceste descărcări. Dacă în timpul stimulării prelungite a nucleului detrusorului este stimulat nucleul pontin care controlează sfincterul extern, apare o descărcare spre acest sfincter, iar cînd încetează stimularea nucleului detrusorului apare o descărcare spre sfincterul uretral extern (48). Aceste cercetări sugerează că prin fasciculul reticulospinal medial sînt transmise impulsuri tonice pentru sfincterul uretral extern din aria pontină menţionată.

Influenţa mezencefalică asupra micţiunii este dovedită de faptul că, după decerebrare (transsecţiunea trunchiului cerebral sub coliculii inferiori), reflexul de micţiune este declanşat de un volum lichidian mult mai mic (5), iar transsecţiunea sub coliculii inferiori aboleşte reflexul micţiunii, nu mai apare nici o contracţie suficientă pentru evacuarea vezicii, se instalează retenţie şi vezica se goleşte prin prea plin. Stimularea unor puncte, lateral de comisura posterioară şi pe linia mediană ventral faţă de apeduct, a produs contracţii vezicale puternice după o perioadă de latenţă foarte scurtă (51). Cercetări experimentale au precizat că în mezencefal există doi centri care controlează micţiunea şi anume: un centru vezicoconstrictor, situat la nivelul coliculului superior şi intercolicular şi un centru vezicorelaxant în regiunea intercoliculară şi a coliculului inferior. Stimularea anumitor puncte din aria vezicorelaxantă a fost urmată de răspunsuri diferite în funcţie de presiunea intravezicală, la presiuni scăzute stimularea aceluiaşi punct cu aceeaşi intensitate producînd contracţia puternică a vezicii. Din aceste două arii mezencefalice pornesc fibre descendente care influenţează motilitatea vezicii. Din aria vezicofacilitatoare mezencefalică coboară două grupe separate de fibre, un grup de fibre intră în tractul tecto-bulbar, care se încrucişează în decusaţia tegmentală dorsală şi prin fasciculul longitudinal predorsal conectează centrul mezencefalic facilitator, dintr-o parte, cu centrii vezicorelaxanţi bulbari de ambele părţi şi cu centrul vezicoconstrictor bulbar de partea opusă, iar celălalt grup de fibre coboară de aceeaşi parte, formînd un fascicul comun cu fibrele rubro-spinale încrucişate şi, după ce dă abundente colaterale centrului bulbar vezicoconstrictor ipsilateral, intră în tractul reticulo-spinal lateral, împreună cu fibre din nucleul pontin al detrusorului şi din nucleul vezicoconstrictor bulbar şi se termină în coloana intermediolaterală a măduvei lombosacrate. Impulsurile descărcate prin aceste fibre eliberează de sub influenţele centrului vezicorelaxant bulbar şi facilitează centrii vezicoconstrictori pontin, bulbar şi sacrat (48). Din aria mezencefalică inhibitoare pornesc fibre care se termină în formaţiunea reticulată ventrolaterală pontină (tractul tecto-reticulat) şi în nucleul pontin lateral (tractul tecto-pontin). Impulsurile pelvine, mai ales cele legate de continuarea micţiunii odată începută, ajung la nucleul bulbar

juxtasolitar de unde, pe fibre care intră în structura fasciculului tegmental Forel, ajung în mezencefal și talamus, pe traectul lor pătrunzînd și în aria vezicomotorie mezencefalică. Dar există și conexiuni directe spinotectale, unele fibre subțiri terminîndu-se la om în nucleul tegmental profund al punții (11).

Influența cerebelului asupra micțiunii este negată de unii autori (5) (51), în timp ce alții au demonstrat că după ablația lobului anterior al cerebelului reflexele vezicale devin hiperreactive. Prin stimularea nervilor pelvici la animale în narcoză, simultan cu stimularea cerebelului, s-a constatat intensificarea sau diminuarea contracțiilor vezicale, efecte atribuite inhibiției sau excitării structurilor vegetative din măduva sacrolombară. Deși s-a demonstrat că stimularea diverselor părți ale cerebelului poate produce răspunsuri vezicale, rolul cerebelului în micțiune nu este încă lămurit.

Influența hipotalamusului este demonstrată de constatarea că stimularea experimentală a bazei diencefalului, înapoia tractului optic și lateral de infundibul, produce contracția vezicii goale sau destinse (41), răspuns abolit de secționarea nervilor pelvici și de transsecțiunea măduvei sacrate. Stimularea electrică a hipotalamusului a evidențiat în hipotalamusul anterior (nucleii supraoptic și preoptic) existența unor centri care măresc tonusul vezical, iar în hipotalamusul posterior și în mezencefalul superior a unor centri care inhibă tonusul vezical, acest din urmă efect realizîndu-se atît pe cale neurogenă, prin conexiunile directe hipotalamo-vezicale prin căile extrapiramidale și probabil și prin cele piramidale, cît și prin stimularea fibrelor adrenosecretoare, dovadă fiind manifestările cardiovasculare, respiratorii și digestive care însoțesc inhibiția motilității vezicale (6). În experiențe făcute pe pisici s-a confirmat că stimularea hipotalamică produce contracții vezicale și s-a precizat că influențele hipotalamice erau încă prezente după secționarea porțiunii mediale a mezencefalului, dacă era intactă în totalitate sau doar parțial regiunea tegmentală, precum și după secționarea unei părți întinse a ariei tegmentale, dacă nu era lezată regiunea centrală. Unii autori (80) au constatat că răspunsurile facilitatoare asupra motilității vezicale se obțin prin stimularea hipotalamusului anterior și a ariei preoptice, în timp ce răspunsurile inhibitoare se pot obține din tot hipotalamusul, iar alți autori au demonstrat că stimularea părții ventrocaudale a septului pellucid, a ariei preoptice și a regiunii ventrolaterale a comisurii anterioare produce contracții vezicale puternice, la fel ca și stimularea ariei hipotalamice laterale, a nucleului perifornical, a părții laterale a corpilor mamilari, în schimb, stimularea părții mediale a hipotalamusului și a cîmpului H_1 (Forel) produce o marcată inhibiție vezicală (dispariția contractilității spontane, scăderea presiunii intravezicale). Impulsurile de la centrii hipotalamici coboară în special ipsilateral în aria laterală a tegmentului în mezencefal și în aria tegmentală laterală, mai ales în partea dorsolaterală a punții; hemisecțiunea măduvei toracice abolește răspunsul la stimularea hipotalamică ipsilaterală, dar nu abolește complet răspunsul la stimularea controlaterală (48).

Influența ganglionilor bazali sugerată de tulburările observate la pacienții cu leziuni ale corpului striat și la parkinsonieni, nu a fost demonstrată decît în privința cortexului piriform și a amigdalei, a căror stimulare produce imediat micțiunea. Cercetări mai minuțioase au precizat că stimularea nucleului amigdalian medial principal și a nucleului cortical produce inhibiția motilității vezicale, iar stimularea nucleului intermediar principal determină stimularea mișcărilor vezicii. Sti-

mularea celorlalţi nuclei ai amigdalei şi a ariei corticale periamigdaliene nu influenţează motilitatea vezicii, cu excepţia unei anumite părţi a hipocampului, a cărei stimulare este urmată de o contracţie vezicală puternică şi/sau de micţiune. Proecţiile subcorticale ale amigdalei se extind de la baza şi capul nucleului caudat la tegmentul mezencefalic.

Influenţa cortexului cerebral asupra micţiunii a început a fi studiată de Valentine (1841), care a demonstrat că excitarea electrică a emisferelor cerebrale, pedunculilor, bulbului, planşeului ventriculului IV şi a măduvei produce contracţii vezicale. Ulterior, s-a arătat că stimularea electrică a girusului sigmoid, a talamusului anterior şi a capsulei interne adiacente şi a tegmentului sub tuberculii cvadrigemeni provoacă contracţii vezicale puternice, constatare ce a dus la concluzia existenţei în straturile profunde ale talamusului anterior a unui centru vezicomotor, care se află sub influenţa impulsurilor de la girusul cruciat şi, la rîndul său, controlează centrul spinal al micţiunii. Stimularea unei zone corticale puţin înapoia sulcusului cruciat produce relaxarea sfincterului uretral intern la cîinii la care au fost secţionaţi în prealabil bilateral nervii hipogastrici şi ruşinoşi. Stimularea cortexului premotor, anterior ariei care declanşează mişcările labei anterioare controlaterale, după o perioadă lungă de latenţă, produce contracţii puternice ale vezicii pline pînă aproape de limitele capacităţii sale, în timp ce stimularea ariei care produce mişcările labei posterioare controlaterale determină doar o contracţie vezicală slabă şi de durată redusă (51). Stimularea electrică sau chimică a girusului cingulat la cîini, după ablaţia emisferei cerebrale opuse, produce o contracţie vezicală izometrică puternică numai atunci cînd vezica era plină pînă aproape de volumul critic al micţiunii reflexe. Căile descendente omolaterale ale girusului cingulat (aria 24) trec prin capsula internă, nucleul ventral al talamusului, pedunculul cerebral superior şi punte şi se termină parţial în formaţiunea reticulată bulbară, unele fibre, după ce se încrucişează la nivelul decusaţiei piramidale, ajungînd pînă în segmentele inferioare ale măduvei.

Rezultatele experimentale menţionate au fost confirmate şi la om, la care stimularea electrică a porţiunii posterioare a girusului cingulat şi a coliculului superior în timpul intervenţiilor chirurgicale, a determinat contracţii ale vezicii şi rectului, iar distrugerea acestor arii corticale a produs scăderea pragului micţiunii şi defecaţiei. Leziunile traumatice interesînd treimea superioară a girusului precentral, precum şi tumorile care comprimă direct sau indirect această regiune, se însoţesc de tulburări micţionale. Centrii corticali situaţi înaintea ariei motorii cuprind zona de „facilitare" şi zone ale inhibiţiei, reglatoare ale componentelor conştiente şi voluntare ale micţiunii: percepţia necesităţii de urinare, declanşarea sau întreruperea voluntară a micţiunii, refuzul micţiunii (55 a)

Cercetările experimentale au dovedit şi influenţa unor arii corticale asupra „pragului vezical" al micţiunii. Astfel ablaţia cortexului motor, transsecţiunea trunchiului cerebral sau decerebrarea coliculară superioară determină scăderea pragului micţiunii, mai discret în cazul leziunilor unilaterale, mai marcat în cazul celor bilaterale. Influenţa corticală se datorează facilitării reflexului spinal de micţiune şi se evidenţiază prin faptul că musculatura vezicală poate fi contractată prin stimulări corticale chiar şi atunci cînd vezica conţine numai cîţiva ml de urină. În schimb, o secţiune subcoliculară este urmată de pierderea completă a reflexului de micţiune care apare însă după cîteva zile datorită puternicelor influenţe facilitatoare pontine.

Pe baza cercetărilor experimentale şi clinice se poate descrie un circuit reflex cu centrul în lobul paracentral, care asigură controlul voluntar al micţiunii. Acest circuit începe cu receptorii vezicali, are drept căi ascendente căile sensibilităţii viscerale şi ale sensibilităţii profunde, impulsurile senzaţiei de plenitudine vezicală, ale necesităţii micţiunii şi ale senzaţiei trecerii urinii prin uretra posterioară, urmînd probabil calea ascendentă a fasciculelor Goll şi Burdach, iar impulsurile senzaţiei de micţiune imperioasă, dureroasă, precum şi cele ale sensibilităţii termice şi tactile urcînd pe calea fasciculului spino-talamic. Centrul acestui circuit, situat în lobul paracentral, asigură controlul micţiunii, acţionînd diferit asupra circuitului parasimpatic medular şi anume: în stadiul de umplere şi stocare urinară inhibînd tonusul detrusorului şi stimulîndu-l pe cel al sfincterului uretral extern şi al ridicătorilor anali, iar în timpul micţiunii facilitînd reflexele medulare prin inhibarea tonusului muşchilor ridicători şi al sfincterului extern. Căile descendente prin care centrul cortical influenţează centrii spinali, declanşînd sau oprind micţiunea, nu sînt încă precizate, dar probabil că sînt reprezentate atît de fasciculele piramidale cît şi de cele extrapiramidale, care se conectează cu neuronii visceroefectori, ai căror axoni ajung prin nervii pelvici la detrusor şi sfincterul uretral intern, precum şi cu neuronii somatomotori, ai căror axoni prin nervii ruşinoşi ajung la sfincterul uretral extern şi ridicătorii anali.

Prin activitatea circuitului cu centrul cortical se menţine contracţia tonică a sfincterului extern în perioadele intermicţionale şi evacuarea vezicii în timpul micţiunii. Secţionarea bilaterală a inervaţiei motorii somatice a vezicii este urmată de relaxarea vezicală totală şi apoi de degenerarea sfincterului extern, fără afectarea continenţei urinare, dar cu pierderea capacităţii de a opri rapid şi voluntar micţiunea odată începută.

Fiziologia vezicii urinare

Vezica urinară este un rezervor musculoelastic în care se acumulează urina la presiuni scăzute în timpul perioadelor intermicţionale şi de unde va fi eliminată periodic sub o presiune ridicată prin actul micţiunii. Funcţiile de umplere şi contenţie şi de evacuare urinară, controlate reflex şi voluntar, sînt extrem de complexe şi încă insuficient elucidate.

Funcţia de umplere şi contenţie vezicală

La sfîrşitul unei micţiuni, vezica normală este complet evacuată şi presiunea intravezicală este egală cu cea intraabdominală, fiind aproape de zero (8). Imediat vezica reîncepe să se umple, ca rezultat al jeturilor ritmice de urină ale celor două uretere. Segmentul intramural al ureterului este lipsit de musculatură circulară şi de aceea transportul urinii în această porţiune se face pasiv, bolul urinar fiind împins înaintea undei de contracţie care coboară de la niveluri superioare. Presiunea intraureterală creşte progresiv, de la 15 cm apă în segmentele superioare, la 30 cm apă în segmentul pelvin în timpul sistolei ureterale, presiune suficientă pentru menţinerea gradientului uretero-vezical şi evacuarea, sub formă de jeturi, a bolurilor urinare în vezică. De îndată ce s-a terminat jetul de urină, se contractă muşchiul longitudinal din peretele ureterului, trăgînd unghiul lateral al trigonului vezical uşor în sus şi în afară.

Umplerea vezicii, considerată iniţial ca un proces pasiv, s-a dovedit a fi un proces complex de adaptare, rezultat al corelaţiilor dinamice dintre relaxarea detrusorului şi contracţia

sfincterelor colului vezical. Urina destinde vezica progresiv, volume cuprinse între 3 şi 400 ml producînd doar modificări nesemnificative ale presiunii intravezicale, datorită plasticităţii detrusorului, proprietate pe care o au şi alţi muşchi netezi de a-şi diminua tonusul pe măsură ce sînt întinşi. Adaptarea tonusului musculaturii vezicale la creşterea conţinutului este o proprietate intrinsecă a fibrelor musculare ale detrusorului, care nu depinde de mecanisme nervoase, deoarece nu este influenţată de anestezia generală, secţiunea medulară acută, rizotomia sacrată, blocada ganglionară sau denervarea vezicii. În procesul umplerii vezicale intervine şi elasticitatea detrusorului — diferenţa dintre tensiunea tonusului vezical şi cea produsă prin distensia vezicii —, proprietate datorată ţesutului conjunctiv şi elastic din peretele vezical.

Corelaţiile dintre presiunea şi volumul intravezical au putut fi studiate prin înregistrarea modificărilor presiunii intravezicale consecutiv creşterii progresive a cantităţii de lichid introdus printr-un cateter în vezică. Curba astfel obţinută — cistometrograma — este caracterizată la începutul umplerii vezicii printr-o uşoară creştere de presiune, după care, deşi umplerea vezicii continuă, se înscrie un platou presional — segmentul tonusului — la 10—15 cm apă. Platoul este explicat prin legea lui Laplace (conform căreia presiunea într-un viscer sferic este egală cu dublul presiunii peretelui împărţit la rază), în cazul vezicii, creşterea atît a tensiunii cît şi a razei, pe măsură ce se produce umplerea, făcînd ca augmentarea presiunii intravezicale să fie minimă, pînă în anumite limite. Depăşirea volumului intravezical de aproximativ 400 ml este urmată de încetarea adaptării, presiunea intravezicală crescînd mai rapid şi mai mult faţă de creşterea volumului intravezical. Prima senzaţie de plenitudine vezicală este percepută la un volum de lichid de 100—150 ml şi prima dorinţă de evacuare vezicală apare la un volum între 150 şi 250 ml. În condiţii normale capacitatea fiziologică a vezicii — volumul maxim de urină care nu produce o senzaţie de disconfort şi la care are loc de obicei micţiunea — variază între 250 şi 400 ml. Depăşirea acestui volum este urmată de apariţia unor contracţii involuntare ale detrusorului, cu toată inhibiţia puternică exercitată de centrii nervoşi superiori. Contracţiile la început mai puţin puternice nu sînt percepute, dar pe măsură ce continuă umplerea vezicală, presiunea intravezicală creşte intens şi apare senzaţia nevoii imperioase de a urina. Capacitatea fiziologică vezicală variază cu vîrsta, la naştere fiind de 25—50 ml şi crescînd de 4 ori în timpul primului an de viaţă; de asemenea anumiţi factori psihosociali pot influenţa capacitatea vezicală, la unele persoane obligate să urineze rar din cauza profesiei vezica poate ajunge la o capacitate dublă faţă de valorile normale.

În afară de teoria musculară care explică procesul de adaptare a detrusorului — proprietate autonomă a fibrei musculare fără intervenţie nervoasă — au mai fost emise şi alte ipoteze, printre care cea neurologică centrală, conform căreia s-ar exercita o inhibiţie diencefalică asupra centrului medular, rezultînd o relaxare musculară pasivă în condiţiile destinderii progresive vezicale şi ipoteza neurologică periferică, potrivit căreia adaptarea tonusului vezical la umplere ar fi rezultatul unor „reflexe scurte“ avînd centrii intramuscular sau în sistemul nervos juxtavezical (55 a)

Contenţia urinii în vezică este posibilă datorită anumitor condiţii morfofuncţionale care nu permit ieşirea urinii din vezică între micţiuni. Astfel urina nu poate regurgita în ureter din cauza unor dispozitive anatomice (oblicitatea ureterului intramural, valva mucoasei suprameatice), dar şi pentru

că peristaltismul ureteral menţine o presiune intraureterală superioară celei vezicale, iar fibrele terminoureterale care intră în structura musculară a trigonului, prin contracţia lor, menţin oblicitatea ureterului intramural. Refluxul urinii din vezică în uretere poate avea loc doar în cazul unor malformaţii congenitale (a se vedea „Fiziopatologia ureterului"). Sfincterul intern neted, care înconjoară uretra ca un tub musculoelastic, avînd rezistenţă maximă la mijlocul uretrei şi rezistenţa minimă la nivelul colului vezical, prin tonusul său menţine un unghi uretro-vezical posterior, contribuind la realizarea contenţiei.

Mai importante decît dispozitivele anatomice sînt adaptările funcţionale ale musculaturii corpului şi colului vezical, realizate prin mecanisme reflexe complexe. Menţinerea continenţei vezicale în condiţiile creşterii progresive a conţinutului de urină, fără modificări, semnificative ale presiunii intravezicale, este rezultatul relaxării în continuare a detrusorului, concomitent cu creşterea tonusului sfincterelor uretrale. Aceste modificări dinamice sînt rezultatul a 3 reflexe provocate de stimularea receptorilor vezico-cervicali:

a) Reflexul de stocare, declanşat de creşterea tensiunii pereţilor vezicali, are drept căi aferente nervii pelvici, tractul sacro-bulbar şi vagul sensitiv pelvin, centrul reflexului este nucleul vezicorelaxant din formaţiunea reticulată dorsomedială bulbară, iar căile eferente coboară prin tractul reticulo-spinal ventral şi nervii pelvici. Acest reflex inhibă contracţiile şi, consecutiv, stimulează relaxarea detrusorului, în condiţiile creşterii cantităţii de urină din vezică.

b) Reflexul de continenţă, declanşat de asemenea de distensia vezicii, se realizează pe fibre centripete ce merg prin nervii pelvici, are centrul în neuronii cornului anterior din segmentele medulare S_3 şi S_4, iar fibrele eferente ajung la sfincterul uretral extern prin nervii ruşinoşi. Acest reflex intensifică contracţia sfincterului striat — dovadă fiind augmentarea descărcărilor din acest muşchi în timpul umplerii vezicale (29),— efect stimulat de impulsurile tonice care ajung la centrul sacrat de la nucleul pontin al sfincterului uretral extern prin tractul reticulo-spinal medial.

c) Reflexul de pază *(guarding reflex)*, avînd centrul în neuronii cornului anterior din segmentele medulare S_3—S_5 şi căi aferente şi eferente fibre din nervii ruşinoşi, constă în întărirea contracţiei sfincterului uretral extern consecutiv pătrunderii urinii în uretra proximală, în timpul perioadei incipiente de stocare.

Existenţa a două reflexe care întăresc activitatea sfincterului uretral extern sugerează importanţa sa deosebită pentru menţinerea continenţei vezicale, dar constatarea că paralizia sa nu provoacă incontinenţă, dacă uretra posterioară este intactă, dovedeşte că nu este indispensabil.

La realizarea funcţiei de contenţie s-a susţinut că ar participa şi creşterea reflexă a activităţii simpaticului, dar s-a demonstrat că fibrele simpatice nu influenţează semnificativ motilitatea vezico-cervicală; în schimb, prin contracţia fibrelor musculare din trigon şi creasta interureterală se închid orificiile ureterale, precum şi orificiul colului vezical în timpul ejaculării, împiedicînd pătrunderea spermei în vezică; de asemenea simpaticul pelvin contractă musculatura netedă din prostată, veziculele seminale, ducturile ejaculatorii şi din vasele sanguine vezicale.

Funcţia de evacuare vezicală — micţiunea.

Actul micţiunii constă în evacuarea periodică a urinii acumulate în vezică, prin contracţia detrusorului şi

relaxarea sfincterelor uretrei, asociate altor reflexe care facilitează golirea vezicii. La adult, în condiţii fiziologice, micţiunea este un act reflex controlat voluntar, determinat de senzaţia necesităţii de a urina, în timp ce la copiii pînă la aproximativ 2 1/2 ani micţiunea este un act reflex, declanşat de atingerea capacităţii fiziologice a vezicii şi de abia după 3 ani se stabileşte controlul voluntar complet.

Vezica urinară este dotată cu un anumit automatism, care îi permite să se umple şi apoi să se evacueze, chiar şi atunci cînd este lipsită de toate legăturile nervoase extrinseci (a se vedea „vezica automată"). În condiţii fiziologice însă funcţiile vezicale de contenţie şi evacuare sînt controlate nervos şi necesită integritatea atît a centrilor bulbari, pontini şi mezencefalici, cît şi a conexiunilor dintre ei şi dintre aceşti centri şi cei vezicomotori spinali (48). Distensia pereţilor vezicali, pe măsura acumulării de urină, produce stimularea receptorilor specifici intraparietali, care descarcă impulsuri ce ajung pe calea nervilor pelvici la centrul sacrat al micţiunii şi prin fibre ascendente ajung la centrii care controlează micţiunea din trunchiul cerebral şi la centrul voluntar al micţiunii din lobul paracentral al scoarţei cerebrale. Pînă la acumularea intravezicală a unei cantităţi de urină de 150—250 ml, cînd se resimte prima dorinţă de a urina, centrul reflex sacrat al micţiunii este inhibat de impulsurile primite de la centrii inhibitori din trunchiul cerebral şi de aceea nu descarcă impulsuri spre vezică, iar subiectul are doar senzaţii vagi, ce par a avea originea la nivelul penisului sau al perineului (2). Continuarea acumulării de urină în vezică, în cazul cînd micţiunea nu poate avea loc, este urmată de descărcări mai frecvente de impulsuri, pe care subiectul le resimte ca o senzaţie de plenitudine vezicală, disconfort şi chiar de durere, micţiunea fiind împiedicată în aceste condiţii prin impulsuri corticale, care blochează descărcările centrului sacrat al micţiunii.

Cînd urinarea devine posibilă, sînt suspendate influenţele inhibitoare corticale asupra centrului sacrat al micţiunii şi consecutiv neuronii acestui centru încep să descarce impulsuri, care ajung la vezică pe calea eferentă a circuitului parasimpatic şi determină contracţia detrusorului. Ca urmare a contracţiei detrusorului, presiunea intravezicală creşte la 50—150 cm apă şi, în acelaşi timp, se lărgeşte şi se scurtează uretra posterioară, permiţînd pătrunderea unui bol urinar. Stimularea receptorilor uretrei posterioare de către bolul urinar este urmată de descărcări de impulsuri, care ajung la centrul sacrat al micţiunii pe calea nervilor pelvici şi inhibă descărcările tonice ale neuronilor din cornul anterior ale segmentelor S_2—S_4, ce ajung prin nervii ruşinoşi la sfincterul uretral extern. Consecutiv sfincterul se relaxează şi urina, împinsă sub presiune ca urmare a contracţiei detrusorului, se poate scurge prin uretra relaxată pînă ce vezica este evacuată complet. În acelaşi timp se declanşează şi alte reflexe, care deşi nu sînt esenţiale, facilitează micţiunea şi anume: la început relaxarea ridicătorului anal şi a muşchilor perineali scurtează uretra posterioară şi diminuă rezistenţa uretrală, iar închiderea glotei urmată de contracţia diafragmului şi a musculaturii peretelui abdominal facilitează evacuarea urinii prin creşterea presiunii intraabdominale. După ce vezica s-a golit se închide sfincterul extern, se relaxează detrusorul, apoi se închide progresiv şi uretra posterioară, reîncepînd umplerea vezicală. Urina care a mai rămas în uretră se va elimina la femeie prin gravitaţie şi la bărbat după cîteva contracţii ale muşchilor bulbocavernoşi (28).

Micţiunea reflexă

Micţiunea reflexă este declanşată atunci cînd conţinutul vezical a atins capacitatea fiziologică, fiind rezultatul a o serie de reflexe simultane şi succesive, care iniţiază micţiunea şi asigură apoi continuarea ei pînă la evacuarea completă a vezicii.

Barrington, prin cercetări minuţioase efectuate pe pisici decerebrate în stare de narcoză, a descris 7 componente ale micţiunii reflexe. (4)(5). Primul reflex constă în contracţia vezicală determinată de destinderea ei şi are drept căi aferente şi eferente fibre din nervii pelvici. Al doilea reflex este constituit de asemenea de contracţii vezicale, declanşate de scurgerea de lichid prin uretră şi se realizează pe fibre aferente din nervii ruşinoşi şi fibre eferente din nervii pelvici. Al treilea reflex, reprezentat de contracţia vezicală slabă şi de scurtă durată consecutivă distensiei uretrei proximale, are centrul în regiunea lombară a măduvei şi căile aferente şi eferente în nervii hipogastrici. Al patrulea reflex, avînd drept căi aferente şi eferente fibre din nervii ruşinoşi şi centrul sacrat, este caracterizat prin relaxarea uretrei consecutiv irigaţiei sale. Al cincilea reflex, declanşat de distensia vezicală, constă în relaxarea sfincterului uretral extern şi se realizează pe fibre aferente din nervii pelvici şi fibre eferente din nervii ruşinoşi. Al şaselea reflex este relaxarea 1/3 proximale a musculaturii netede uretrale consecutiv distensiei uretrei şi se realizează pe fibre aferente şi eferente din nervii pelvici. În sfîrşit, al şaptelea reflex, avînd centrul sacrat şi căi aferente şi eferente fibre din nervii pelvici, este contracţia vezicală declanşată de irigaţia uretrei. Primele 2 reflexe se diferenţiază de celelalte avînd centrii supraspinali şi provocînd contracţii vezicale puternice şi susţinute.

Diversele componente ale micţiunii reflexe descrise de Barrington la pisica decerebrată nu au putut fi reproduse în totalitate la alte specii animale, iar reflexul 4 nu a fost găsit de alţi autori la pisici (29). La om nu au putut fi demonstrate reflexele 2 şi 7, ceea ce nu exclude însă posibilitatea producerii de contracţii vezicale ca urmare a unor impulsuri declanşate din muşchiul uretral.

Cercetările ulterioare au precizat că micţiunea reflexă are mecanisme mult mai complexe, fiind rezultatul intervenţiei simultane şi succesive a unui mare număr de reflexe , care acţionează la începutul, în timpul şi la încetarea micţiunii.

Iniţierea micţiunii depinde de mai multe reflexe declanşate de atingerea unui anumit nivel critic de distensie vezicală:

— Reflexul bulbar vezico-detrusor, probabil cel mai important pentru declanşarea micţiunii, se produce ca urmare a stimulării capătului central al nervului pelvic secţionat şi este caracterizat printr-o contracţie vezicală puternică, dacă experienţa se efectuează pe animale cu decerebrare supracoliculară şi o contracţie mai slabă, după ce s-a efectuat o nouă transsecţiune la nivelul decusaţiei piramidelor (48). Acest reflex simulează primul reflex Barrington, dar diferă de acesta avînd centrul în formaţiunea reticulată laterală bulbară, dovadă fiind creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune din aria vezicoconstrictoare bulbară consecutiv distensiei pasive sau a contracţiei izometrice a vezicii. Declanşarea reflexului vezico-detrusor este consecinţa stimulării receptorilor de distensie din mucoasa şi submucoasa vezicală şi a proprioceptorilor muşchiului detrusor însuşi. Aferenţa acestui reflex este constituită atît de fibre din tractul sacro-bulbar, care unesc direct centrul sacrat al micţiunii cu centrul vezicoconstrictor bulbar şi transmit impulsuri legate de

contracţia vezicii, cît şi de fibre ale vagului pelvin sensitiv — continuare directă a fibrelor sensitive ale nervilor pelvici —, care se termină în nucleul paraalar şi transmit impulsuri asociate distensiei pasive a vezicii (93). Eferenţa reflexului bulbar vezico-detrusor se realizează pe fibre din tractul reticulo-spinal lateral, care ajung la detrusor prin nervii pelvici. Acest reflex intervine în stadiul de contracţie izometrică a vezicii, atunci cînd au început contracţiile vezicale, dar sfincterul uretral extern este încă închis şi subiectul resimte dorinţa de a urina.

— Reflexul spinal detrusor (reflexele 3 şi 6 Barrington), care poate fi reprodus pe pisici cu transsecţiune medulară toracică inferioară, constă în contracţii slabe şi trecătoare ale detrusorului şi relaxarea sfincterului uretral intern, consecutiv stimulării electrice a capătului proximal secţionat al nervului pelvic. Acest reflex, avînd centrul în măduvă sub nivelul secţiunii, este declanşat de stimularea, receptorilor mucoasei vezicale — reflex mucoasă-detrusor —, sau a receptorilor musculari din peretele vezical — reflex detrusor-detrusor —, în acest din urmă caz contracţia detrusorului fiind autostimulantă. La pisică uretra proximală fiind identificabilă cu sfincterul uretral extern şi fiind inervată de nervii pelvici şi hipogastrici, căile aferente şi eferente ale acestui reflex sînt constituite de fibrele aparţinînd acestor doi nervi.

— Reflexul vezico-uretral (reflexul 5 Barrington) constă în diminuarea presiunii intrauretrale ca urmare a distensiei vezicale, nu este abolit de transsecţiunea măduvei în segmentele toracice inferioare, dar nu mai poate fi produs după secţionarea bilaterală a nervilor pelvici şi după cocainizarea mucoasei vezicale.

— Reflexul pelvi-abdomino-perineal poate fi declanşat experimental prin stimularea capătului proximal al nervului pelvic secţionat la pisici cu secţiunea trunchiului cerebral la nivelul joncţiunii ponto-bulbare şi constă în contracţia grupului muşchilor abdominali şi a diafragmului şi relaxarea grupului ridicător anual — muşchi perineali. Acest reflex are căi aferente comune şi centrul bulbar apropiat de cel al reflexului detrusor, iar căile eferente coboară probabil în funiculul anterior (93). Relaxarea muşchilor perineali şi a ridicătorilor, concomitent cu contracţi adiafragmului şi a musculaturii abdominale, măresc presiunea intravezicală şi constituie un stimul pentru contracţia detrusorului.

— Reflexul bulbar inhibitor al relaxării este preconizat pe baza conexiunilor anatomice dintre nucleul paraalar şi ambii centri bulbari vezicorelaxanţi prin fibre care se desprind din nucleul paralar şi din tractul juxtasolitario-talamic. S-a sugerat că prin aceste conexiuni impulsurile care ajung din pelvis la centrii bulbari vezicoconstrictori inhibă concomitent centrii vecini vezicorelaxanţi, permiţînd iniţierea micţiunii, fără relaxare prematură, în condiţiile în care presiunea vezicală creşte ca urmare a contracţiilor detrusorului (2). Căile eferente ale reflexului ar fi constituite din fibre care coboară prin tractul reticulo-spinal lateral şi ajung la detrusor prin nervii pelvici.

Continuarea micţiunii odată începută este controlată de centrii suprabulbari, care împiedică producerea inhibiţiei contracţiilor vezicale ce ar trebui să urmeze stimulării centrilor bulbari vezicorelaxanţi datorită creşterii presiunii intravezicale, prin declanşarea următoarelor reflexe:

— Reflexul pontin detrusor-detrusor, unul din cele mai importante pentru continuarea micţiunii, corespunde primului reflex Barrington, are drept cale aferentă fibre din nervii pelvici, tractul sacro-bulbar şi tractul juxtasolitario-talamic, care pătrunde în nucleul

pontin al detrusorului. Distrugerea acestui nucleu este urmată de incapacitatea permanentă de a mai evacua vezica, iar stimularea sa electrică provoacă o contracţie vezicală puternică, ca rezultat al multiplicării efectului, datorită conexiunilor bilaterale pe care nucleul pontin le are cu centrii bulbari vezicoconstrictori şi cu centrii spinali vezicomotori — reflexul de multiplicare. Distensia pasivă sau contracţia activă a vezicii produc potenţiale evocate ce pot fi înregistrate, fie din nucleul pontin, fie din tractul juxtasolitario-talamic, dovadă că impulsurile legate de micţiune se transmit prin fibre ale acestui tract pînă la nucleul pontin. Calea eferentă a reflexului este constituită de fibre care coboară prin tractul reticulo-spinal lateral şi ajung la detrusor prin nervii pelvici. Stimularea nucleului pontin al detrusorului inhibă puternic activitatea centrului care controlează tonusul sfincterului uretral extern şi, din cauza diminuării accentuate a tonusului acestui muşchi, nu se poate declanşa reflexul de pază, atunci cînd pătrunde urina şi este destinsă uretra posterioară.

— Reflexul inhibitor al relaxării deţine de asemenea un rol important în continuarea micţiunii, deoarece creşterea presiunii intravezicale consecutivă excitării nucleului pontin al detrusorului ar inhiba activitatea acestui nucleu, dacă nu ar interveni acest reflex inhibitor al centrului bulbar vezicorelaxant, întărind acţiunea ariilor vezicocontractante pontine şi bulbare. Aferenţa acestui reflex se realizează pe fibre ascendente din nervii pelvici, tractul sacrobulbar şi tractul juxtasolitario-talamic, care trimite colaterale unei arii facilitatorii mezencefalice ce contractă conexiuni masive bilaterale cu centrii vezicorelaxanţi bulbari, prin tractul tecto-bulbar şi cu centrii vezicoconstrictori bulbari şi vezicomotori lombosacraţi, prin tracturile tecto-bulbar şi mezencefalo-bulbo-spinal (48). Aria facilitatoare mezencefalică este conectată prin tractul tecto-reticular şi cu nucleul pontin al sfincterului extern. Prin aceste multiple conexiuni excitarea ariei mezencefalice produce o contracţie vezicală puternică, datorită inhibării centrului bulbar vezicorelaxant şi a stimulării centrului bulbar vezicoconstrictor şi, concomitent, inhibă activitatea sfincterului uretral extern.

— Reflexul pontin uretro-detrusor (reflexul 2 Barrington), nedovedit la om, dar deţinînd un rol important în continuarea micţiunii la pisică, este declanşat mai ales de scurgerea de lichid prin uretra posterioară şi, într-o măsură mai redusă, de distensia ei. Calea ascendentă a impulsurilor declanşate de scurgerea de lichide este reprezentată de fibre din nervii ruşinoşi, iar calea ascendentă a impulsurilor declanşate de distensia uretrei de fibre care merg în nervii hipogastrici, pelvici şi ruşinoşi. Majoritatea fibrelor care transmit impulsurile de la receptorii mucoasei uretrale, probabil, urcă în cordoanele posterioare. Centrul reflexului este situat lîngă nucleul bulbar lateral, nucleul pontin al detrusorului şi aria mezencefalică şi facilitatoare, iar calea centrifugă este reprezentată de fibre din tractul reticulo-spinal lateral.

Continuarea micţiunii implică probabil participarea şi a altor reflexe cu centrul spinal, de importanţă secundară faţă de aceea a reflexelor cu centrul în trunchiul cerebral, dintre care menţionăm:

— Reflexul spinal uretro-detrusor (reflexul 7 Barrington), ale cărui căi aferente şi eferente sînt constituite de fibre ale nervilor pelvici, iar centrul se află în măduvă, deoarece nu mai poate fi declanşat după secţionarea bilaterală a nervilor pelvici, dar persistă după transsecţiune medulară şi secţionarea bilaterală a nervilor ruşi-

noşi. Reflexul constă într-o contracţie vezicală slabă, determinată de scurgerea de lichid prin uretră.

— Reflexul spinal detrusor-detrusor, avînd de asemenea drept cale aferentă şi eferentă fibre din nervii pelvici şi centrul medular, deoarece poate fi declanşat la paraplegici, constă în declanşarea de contracţii vezicale la întinderea detrusorului. La animale normale acest reflex depinde mai mult de reflexul bulbar vezico-detrusor şi reflexul pontin detrusor-detrusor.

Încetarea micţiunii implică de asemenea o serie de reflexe, care intervin de îndată ce s-a evacuat vezica, restabilind tonusul celor două sfinctere uretrale şi relaxînd detrusorul. Nu s-a precizat încă dacă încetarea micţiunii este rezultatul activităţii iniţiale a vezicii sau a uretrei, dar pare probabil că scăderea tensiunii pereţilor vezicali şi stimularea baroreceptorilor musculari consecutiv contracţiei maximale a detrusorului, pe de-o parte, şi încetarea fluxului urinar prin uretră, pe de altă parte, fac să înceteze descărcările de impulsuri de la nivelul receptorilor de tensiune ai detrusorului şi ai receptorilor mucoasei şi musculaturii netede, avînd ca rezultat revenirea tonusului sfincterelor uretrale, mai rapidă a celui striat şi mai lentă a celui neted, apoi relaxarea detrusorului, concomitent cu contracţiile postmicţionale ale uretrei la bărbat (29). Realizarea acestor complexe modificări dinamice este rezultatul unor mecanisme reflexe încă insuficient studiate. Căile centripete ale acestor reflexe sînt reprezentate de fibre din nervii pelvici şi ruşinoşi, dovadă fiind constatarea că stimularea capătului central al nervului pelvic secţionat, care produce contracţia vezicii pline, determină relaxarea intensă şi rapidă atunci cînd vezica este contractată, primul efect, legat de reflexele 2 şi 7 Barrington, contribuind la menţinerea evacuării vezicii, iar cel de al doilea efect la relaxarea vezicii după încetarea scurgerii de urină prin uretră. De altfel s-a dovedit că descărcările de impulsuri centripete în nervii ruşinoşi încetează în timpul micţiunii şi reapar concomitent cu contracţiile postmicţionale ale uretrei, instalîndu-se descărcările tonice caracteristice, uneori chiar uşor exagerate cîteva momente, înainte de a se ajunge la activitatea constantă normală. Probabil că în condiţii fiziologice centrul bulbar vezicorelaxant şi centrul pontin al sfincterului extern deţin roluri la fel de importante în încetarea micţiunii ca şi centrul sacrat vezicoinhibitor (48).

Micţiunea reflexă constă deci în controlul nervos simultan al contracţiei detrusorului şi al relaxării sfincterului extern, sub influenţa stimulilor primiţi de la centrii vezicomotori spinali, a căror activitate este modulată de influenţe facilitatoare şi inhibitoare supramedulare (bulbare, pontine şi mezencefalice). Căile aferente ale micţiunii reflexe sînt reprezentate atît de fibre care urcă în tracturile sacro-bulbare, pe care sînt transmise impulsuri legate predominant de contracţia vezicală, cît şi de fibre ale vagului pelvin sensitiv, pe care se transmit impulsuri legate de plenitudinea vezicală. Ambele tracturi se termină în bulb, de unde impulsurile sînt transmise centrilor superiori prin tracturile paraalaro-talamic şi juxtasolitario-talamic. Eferenţa de la centrii mezencefalici şi bulbari se realizează prin fibre care coboară în tracturile reticulo-spinale laterale şi conduc impulsuri pentru contracţia vezicii, impulsurile de la formaţiunea reticulată dorsomedială bulbară ajung prin tracturile reticulo-spinale ventrale şi produc relaxarea vezicii, iar impulsurile de la

nucleii pontini ajung pe fibre din fasciculele reticulo-spinale mediale la sfincterul uretral extern. Contracţia musculaturii abdominale şi a diafragmului şi relaxarea musculaturii perineale, care intervin de asemenea în micţiunea reflexă, sînt determinate de impulsuri de la un centru bulbar. Cît priveşte influenţele exercitate de ariile care controlează micţiunea din hipotalamus, *septum pellucidum*, amigdală şi scoarţa cerebrală, datele actuale sînt încă insuficiente pentru a aprecia rolul şi importanţa lor în producerea micţiunii reflexe.

Micţiunea voluntară

Micţiunea voluntară este încă insuficient studiată. Omul poate iniţia voluntar micţiunea, în condiţiile unor cantităţi reduse de urină în vezică şi poate opri voluntar micţiunea, înainte de evacuarea completă a vezicii, cu toate că detrusorul, fiind un muşchi neted, este involuntar şi sfincterul uretral extern nu pare a putea fi relaxat voluntar. Cercetări radioscopice efectuate în timpul micţiunii voluntare au evidenţiat rolul important al musculaturii striate a peretelui abdominal, al diafragmului şi al ridicătorilor anali în cadrul micţiunii voluntare. La începutul micţiunii voluntare are loc contracţia diafragmului şi a musculaturii peretelui abdominal, concomitent cu relaxarea musculaturii planşeului pelvin, în special a muşchilor pubococcigieni, ambele modificări avînd ca rezultat coborîrea colului vezical şi constituind un stimul pentru contracţia detrusorului, iar întreruperea voluntară a micţiunii începe prin contracţia musculaturii planşeului pelvin, care ridică colul şi concomitent şi corpul vezical. Această concepţie este în contradicţie cu constatarea că după curarizare se poate realiza atît iniţierea cît şi oprirea voluntară a micţiunii (52). Dar s-a remarcat că după curarizare ar fi întîrziată marcat oprirea micţiunii voluntare şi de aceea nu este exclusă importanţa musculaturii striate pentru inhibiţia bruscă şi rapidă a urinării, iar alţi autori au constatat că atît iniţierea cît şi oprirea voluntară a micţiunii sînt mult întîrziate după curarizare. Nu trebuie omis că drogurile curarizante produc paralizia atît a muşchilor perineali şi a ridicătorilor anali, facilitînd coborîrea colului vezical, cît şi relaxarea sfincterului uretral extern, stimulînd contracţii vezicale.

Căile şi modul cum influenţează centrii nervoşi superiori micţiunea voluntară sînt încă insuficient cunoscute. S-au dovedit conexiuni anatomice între aria 24 corticală şi formaţiunea reticulată bulbară, iar stimularea electrică a acestei arii provoacă contracţii vezicale, după cum s-a precizat că în aria precentrală este sediul reprezentării corticale a sfincterului extern şi că distrugerea acestei zone este urmată de incontinenţă urinară definitivă. De aceea se presupune că ar exista conexiuni anatomice cortico-pontine prin care s-ar putea realiza iniţierea sau întreruperea voluntară a micţiunii, dar aceste conexiuni nu au fost încă demonstrate; de asemenea nu sînt cunoscute încă nici căile prin care amigdala, *septum pellucidum* şi chiar hipotalamusul intervin în controlul micţiunii.

În concluzie se poate afirma că micţiunea reflexă — procesul fundamental — este controlată de centrii nervoşi superiori, în perioadele intermicţionale prin influenţe inhibitoare asupra centrilor sacraţi ai micţiunii şi prin întărirea contracţiei tonice a sfincterului uretral extern, iar în momentul micţiunii prin facilitarea centrilor sacraţi ai micţiunii şi prin inhibarea activităţii sfincterului uretral striat.

Fiziopatologia funcţiilor de transport, acumulare contenţie şi evacuare a urinii

Tractul urinifer, care asigură transportul urinii de la rinichi şi pînă la evacuarea la exterior, poate fi sediul a numeroase afecţiuni intrinseci, dar poate suferi şi din cauza unor afecţiuni de vecinătate. Aceste diferite afecţiuni pot avea influenţe nocive asupra funcţiilor şi chiar asupra structurii rinichilor prin două mecanisme comune, adeseori asociate, şi anume: obstrucţia şi infecţia. Obstrucţiile căilor urinifere, consecinţe ale unor cauze intrinseci (calculi, tumori etc.), sau ale unor compresiuni extrinseci, pot fi uni- sau bilaterale, complete sau incomplete. Indiferent de tipul lor, obstrucţiile prelungite vor afecta rinichiul atît prin compresiuni mecanice datorite stazei urinifere retrograde, cît mai ales prin infecţia urinară, care apare constant în asemenea condiţii. Infecţiile urinare sînt complicaţii redutabile ale multor afecţiuni ale tractului urinifer, dar pot apare şi în lipsa acestora şi, în funcţie atît de condiţiile de apariţie cît şi de corelaţiile care se stabilesc între macro- şi microorganism, pot avea consecinţe foarte diferite. În sfîrşit, o importanţă patologică deosebită au şi tulburările micţionale neurogene, consecutive lezării la diverse niveluri a formaţiilor nervoase care reglează actul micţiunii.

Obstrucţiile tractului urinifer

Blocarea fluxului urinar, consecutiv unor obstacole pe căile excretoare renale, poate avea grave repercusiuni asupra funcţionalităţii renale, deoarece staza urinară deasupra obstacolului determină dilataţie pielică (hidronefroză), care se infectează frecvent (pielită şi pielonefrită), iar dacă persistă produce leziuni parenchimatoase renale ireversibile (nefropatia obstructivă), evoluînd spre o insuficienţă renală acută sau cronică. Uşor de diagnosticat cînd se instalează acut, prin durerile atroce din flanc cu iradieri specifice („colica nefretică“) în obstrucţiile unilaterale, sau prin anurie în obstrucţiile bilaterale, dificultăţile diagnostice apar atunci cînd manifestările clinice constau în dureri abdominale, piurie, febră, deshidratare etc., sau cînd obstrucţiile tractului urinifer însoţesc afecţiuni extrarenale (enterite, neoplazii abdominale etc.).

Obstrucţiile căilor excretoare pot apare la orice vîrstă, dar etiologia lor dominantă diferă la diverse grupe de vîrstă. Uneori obstrucţiile se instalează încă din timpul vieţii intrauterine — excreţia urinară începînd încă de la 4 luni — cu efecte diferite în funcţie de perioada cînd a survenit obstrucţia: în cazul obstruării prococe şi totale a căilor excretoare rinichiul respectiv este displazic, chistic, iar dacă obstrucţia a survenit mai tîrziu copilul se naşte cu hidronefroză. Pînă la 20 de ani frecvenţa obstrucţiilor căilor urinifere este aproximativ egală la ambele sexe, între 20 şi 60 de ani predomină la femei, ca urmare a gravidităţii şi a neoplaziilor de col uterin, iar după 60 de ani dominanţa aparţine bărbaţilor, datorită afecţiunilor prostatei şi stricturilor uretrale.

Obstrucţiile funcţionale sau organice ale căilor urinifere pot fi prezente de la nivelul tubilor renali (nefropatia urică, mielomul multiplu etc.) pînă la meatul urinar (fimoză etc.). Cauzele mai frecvente ale obstrucţiilor funcţionale sînt: stenozele funcţionale ale joncţiunilor pielo-ureterale şi vezicoureterale, segmentul ureteral adinamic, vezica neurogenă etc., iar cauzele obstrucţiilor organice sînt diferite la copii şi la adulţi. La copii cauzele mai obişnuite sînt malformaţiile congeni-

tale ale căilor urinifere: stenoza uretero-pelvică, stricturile congenitale ale ureterului sau uretrei, duplicarea ureterului, anomalii de poziție ureterală (ureterul ectopic), inserția anormală a ureterului la vezică, malformațiile vezicale prin mielodisplazie, valvele uretrale posterioare — cauza cea mai frecventă de hidronefroză bilaterală la băieți —, obstrucția colului vezical stenoza meatului uretral etc., mult mai rare fiind afecțiunile obstructive prezente și la adult. La adulți cauzele obstrucțiilor căilor urinifere diferă în funcție de sex, la femei cauzele predominante fiind graviditatea, calculoza urinară și neoplaziile pelvine, iar la bărbați tumorile prostatei, calculoza, stricturile uretrale și leziunile medulare. Uneori obstrucțiile se datorează lezării accidentale a ureterului în timpul intervențiilor chirurgicale pelvine — complicație cu frecvență de 1% în chirurgia colonului și de pînă la 10% în chirurgia radicală a carcinomului de col uterin —, sau se instalează consecutiv neoplaziilor sau inflamațiilor pelvine, dintre care cea mai frecventă este fibroza retroperitoneală consecutivă unor procese septice subperitoneale sau a administrării orale de methysergide maleat, sau nu au o cauză decelabilă.

Cercetările clinice și experimentale au contribuit la precizarea consecințelor nocive ale obstrucțiilor căilor urinifere asupra funcțiilor renale și ale sistemului de colectare a urinii, aceste efecte fiind diferite în funcție de sediul obstacolului, modul de instalare (acut sau cronic), prezența unilaterală sau bilaterală, supraadăugarea infecției etc.

I. Obstrucțiile căilor urinifere superioare (basinet, uretere)

I. Obstrucțiile căilor urinifere superioare (basinet, uretere) pot fi acute sau cronice, unilaterale sau bilaterale.

1. **Obstrucțiile acute unilaterale totale sau cele parțiale importante** produse experimental prin ligatura unui ureter, iar în clinică consecutiv migrării unui calcul sau a lezării unui ureter în timpul intervențiilor pelvine etc., provoacă o reacție promptă cu evoluție fazică din partea conductelor excretoare și a rinichiului (34). În absența infecției reacția este similară atît în obstrucțiile funcționale (imobilizarea ureterului de către țesutul fibros retroperitoneal, absența sau întreruperea musculaturii în achalazia ureterală etc.), cît și în obstrucțiile mecanice (calcul, ligatură, stenoză etc.).

Imediat după ocluzie, în stadiul de adaptare, crește frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune și a contracțiilor peristaltice ureterale. La început modificările sistolelor ureterale sînt prezente doar în segmentele proximale ale ureterului, chiar dacă obstrucția este joasă, dar rapid se extind la întreg ureterul (83). În stadiul de luptă, cu toate că amplitudinea contracțiilor scade, presiunile intraureterale bazală și de vîrf cresc, la cîine după 2 ore de la ligatura acută a ureterului presiunea hidrostatică intraureterală ajungînd la aproximativ 70 mm Hg. Rata creșterii presionale depinde de nivelul fluxului urinar premergător obstrucției, la șobolanii cu flux urinar normal după 10 minute de la obstrucția ureterului presiunea crescînd la 14 mm Hg, sau în jurul nivelului maxim al presiunii din tubii proximali (care încă nu s-a modificat), în timp ce la șobolanii în diureză la 10—15 minute după ligatură au crescut atît presiunea ureterală cît și cea tubuloproximală, atingînd valori de aproximativ 40 mm Hg. Dacă se mărește presiunea, prin injectarea de lichid în ureterul legat, pînă la 80 mm Hg, presiunea din tubii proximali nu mai crește. Valoarea maximă a presiunii tubulare indică nivelul presional la care filtrarea glomerulară aproape a

încetat — presiunea de sistare a fluxului *(stop-flow pressure)* — și este egală cu diferența dintre presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare și presiunea oncotică arterială. Menținerea obstrucției duce la instalarea unui platou presional, pe fondul căruia se suprapun oscilații determinate de respirație și de pulsațiile arterei renale. Electromiografia demonstrează că și în stadiul de platou presional sînt prezente mici contracții, care produc oscilații presionale minore — undele în dinți de fierăstrău sau fibrilațiile ureterale (34).

Creșterile presiunii intraureterale peste 30 mm Hg se transmit și bazinetului, deoarece joncțiunea pielo-ureterală se șterge și ca urmare se constituie un rezervor unic pielo-ureteral în care presiunea este egală. Deoarece diversele zone ale acestui rezervor nu se contractă simultan, urina acumulată suferă un brasaj continuu. Contracțiile mici ureterale nu pot modifica lumenul ureteral, dar nu din cauză că musculatura ureterală a obosit, deoarece potențialele de acțiune indică o activitate musculară continuă, care menține ridicată presiunea intraureterală.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența undelor antiperistaltice, frecvente după unii autori, rare după alții, care pot transporta retragrad germenii din vezică pînă la bazinet. S-au demonstrat de asemenea contracții ureterale ectopice provocate de diverse spine iritative (calculi, infecții localizate, cicatrice chirurgicale etc.), care segmentează coloana lichidiană, împingînd segmentul superior spre bazinet și pe cel inferior spre vezică. În sfîrșit, s-au constatat și unde regurgitate — refluxul într-un ureter dilatat înaintea unui obstacol —, evidențiate radiocinematografic prin mișcări de du-te-vino fără propulsia urinii. S-a descris chiar un mecanism în doi timpi, observîndu-se că la perfuzia ureterului obstruat distal cu lichid la presiunea de 6 cm apă cistoidul mijlociu se dilată, deoarece primește atît urina adusă de undele peristaltice din cistoidul superior, cît și urina refulată prin distensia cistoidului inferior, care se scurtează și se contractă, iar cînd presiunea de perfuzie ureterală este mărită la 11 cm apă toți cistoizii sînt dilatați și lichidul regurgitează în bazinet. Cei mai ușor distensibili sînt cistoizii superior și mijlociu și cel mai rezistent la distensie este cistoidul inferior. Undele antiperistaltice și regurgitațiile pasive vor avea influențe nocive asupra rinichiului, mai ales dacă obstrucția este localizată în ureterul superior, în timp ce în obstrucțiile ureterului distal aceste unde sînt atenuate înainte de a ajunge la bazinet.

Obstrucțiile totale mai puțin îndelungate sau cele parțiale produc alterări funcționale renale, care se instalează într-o anumită succesiune și anume în primul rînd scade capacitatea de concentrare și apoi excreția de acizi și, pe măsură ce crește presiunea ureterală, scade RFG și FSR. În perioada imediat postobstructivă s-au evidențiat și scăderi ale eliminărilor urinare de Na^+, datorate intensificării reabsorbției tubulare a Na^+, în condițiile scăderii ratei filtrării glomerulare și a fluxului urinar prin tubi. Creșterea presiunii ureterale în condițiile diurezei apoase sau manitolice, se însoțește de eliminarea unei urini cu osmolalitate crescută, deoarece reabsorbția intensă a Na^+ a mărit gradientul osmotic corticomedular, stimulînd reabsorbția apei în tubii colectori.

Presiunea intraureterală, atingînd uneori în 10 minute nivelul maxim de 60—100 mm Hg, se menține cîteva ore, după care începe să scadă progresiv, în 4 ore ajungînd la aproximativ 40 mm Hg și în 24 ore la niveluri ușor superioare normalului (94). Mecanismele diminuării presiunii intraureterale sînt multiple și complexe, impor-

tanță deosebită avînd în special modificările hemodinamice renale și fenomenele de reabsorbție.

Creșterea presiunii intraureterale determină la început creșterea irigației rinichiului respectiv, printr-un răspuns miogen arteriolar. La cîinii cu flux urinar normal, după 15 minute de la instalarea ocluziei ureterale, FSR ajunge la valori cu 50% superioare celor normale, în timp ce la cîinii cu diureză manitolică, sau la cei care au suferit o traumă operatorie, creșterile FSR sînt mici sau chiar absente. Concomitent egalizării presiunii renale cu cea din venele interlobare, FSR scade din cauza creșterii rezistenței vasculare renale, în același timp scăzînd și consumul renal de O_2 și instalîndu-se un metabolism predominant anaerob. Diminuarea FSR ipsilateral, care atinge valorile minime în prima săptămînă, se însoțește de creșterea irigației rinichiului controlateral. Ischemia renală, împreună cu compresiunea exercitată de bazinetul dilatat, sînt considerate ca răspunzătoare de distrugerile renale provocate de obstrucțiile ureterale; alți autori atribuie însă un rol mai important alterării drenajului venos, consecință a compresiunii venelor renale în hil de către bazinetul dilatat.

Stabilirea unor căi noi de reabsorbție contribuie substanțial la scăderea presiunii intraureterale. Obstrucția ureterală inversează gradienții presionali, presiunea intrapielică ajungînd la 60—100 mm Hg, ceea ce are ca urmare instalarea unui reflux pielo-venos, care se menține ulterior și la presiuni mai scăzute și diminuă apoi progresiv, pe măsură ce se produce fibroza spațiilor interstițiale. După aproximativ două săptămîni de la obstrucția ureterală, ca urmare a modificării epiteliului bazinetului și papilelor care capătă aspect endotelial, se intensifică refluxul pielo-tubular și apare un reflux direct tubulo-venos și mai puțin tubulo-limfatic. Tubii colectori și recesurile caliceale au capacitate de reabsorbție, datorită plexurilor bogate venoase și limfatice din jurul pediculului renal, iar în timpul obstrucțiilor ureterale această capacitate se accentuează. Intrarea în funcție a acestor căi de rezorbție, evidențiată prin reabsorbția unor substanțe filtrate glomerular (creatinină, manitol, sucroză), permite menținerea la un nivel ridicat a filtrării glomerulare. Reabsorbția are loc prin canalele dintre celulele tubulare, ca urmare a unor modificări funcționale reversibile, care dispar odată cu normalizarea presiunilor ureterală și tubulară.

În sfîrșit, un alt mecanism de scădere a presiunii intraureterale este dilatarea bazinetului și a rinichului, lungimea maximă fiind atinsă foarte repede în timp ce deformația diametrală, mult mai pronunțată, se instalează progresiv în aproximativ 6 ore. Din legea lui Laplace ($P = T/R$) se poate deduce că presiunea intramurală (P) va scădea, deoarece, în condițiile unei obstrucții acute tensiunea parietală (T) scade printr-un fenomen de *stress-relaxation*, iar raza (R) crește prin dilatație. Acest fenomen fizic este mai accentuat în cazul ureterelor supuse anterior la debite urinare anormal de ridicate, de exemplu după nefrectomia unilaterală, probabil din cauza creșterii numărului și a dimensiunii fibrelor musculare sau a reorientării lor (82).

Cu ajutorul unui aparat care măsoară concomitent diametrul ureterului și presiunea intraureterală, printr-o ecuație bazată pe o modificare a legii lui Laplace, s-a calculat tensiunea peretelui ureteral, demonstrîndu-se că după ligatura acută a ureterului la cîine se produce doar o creștere ușoară a tensiunii parietale bazale, dar cu creșterea mai importantă a tensiunii parietale de vîrf, explicînd presiunea ridicată intraureterală după obstrucție. La cîteva ore după obstrucție, tensiunea parietală bazală

crește mult și de aceea ureterul nu mai poate genera contracții și începe să se dilate, presiunea hidrostatică intraureterală scăzînd, în timp ce tensiunea parietală bazală se menține ridicată și de aceea nu se mai pot produce contracții. Infecția ureterului obstruat cu germeni gram negativi nu mai permite creșterea tensiunii parietale și nici producerea de contracții.

Determinările directe și prin metoda *clearance*-urilor au evidențiat, după mai multe ore de la obstrucția ureterului, creșteri ale presiunilor ureterală, tubulară și capilară peritubulară, însoțite de scăderi ale FSR, probabil datorate în special presiunii ureterale crescute, deoarece nici presiunea hidrostatică și nici presiunea de sistare a fluxului nu sînt scăzute. Consumul renal de O_2 este diminuat, atît ca rezultat al scăderii RFG, cît mai ales datorită diminuării cantității de Na^+ care trebuie reabsorbită din filtratul glomerular. După 24 ore de la obstruarea ureterului presiunea intraureterală a scăzut, iar presiunea tubulară a ajuns la normal sau chiar la valori cu 30% inferioare celor normale. Prin micropuncții s-a demonstrat că la șobolan la 24 ore după obstrucție presiunile de sistare a fluxului și presiunea din capilarele glomerulare au scăzut cu 40%, dovadă a creșterii progresive a rezistenței arteriolelor aferente, iar FSR a scăzut la 40% din normal. După o săptămînă de obstrucție valorile presiunii ureterale și cele ale FSR sînt și mai scăzute.

Recuperarea funcțională după înlăturarea obstacolului evoluează diferit, depinzînd în cea mai mare măsură de durata obstrucției. Uneori se menține o inactivitate relativă a căilor excretoare, manifestată prin diminuarea frecvenței și a amplitudinii undelor peristaltice (43). Această modificare este consecința oboselii musculaturii netede sau a unui fenomen de histeresis, ureterul, similar altor structuri viscoelastice, dezvoltînd în timpul relaxării, pentru o aceeași lungime, o tensiune inferioară celei existente în timpul distensiei. Intervenția acestui proces fizic explică de ce ureterul dilatat necesită curenți electrici mai puternici pentru a se contracta. Alteori, după restabilirea permeabilității căilor excretoare contracțiile ureterale sînt mai puternice, datorită hipertrofiei fibrelor musculare care s-a constituit între timp (56).

Normalizarea modificărilor funcționale renale depinde de asemenea de durata obstrucției. Astfel filtrarea glomerulară revine rapid la normal după obstrucții de 5—6 minute, dar se menține un timp deprimată după obstrucții de 5 ore. Presiunea din capilarele glomerulare este normală după cîteva ore de obstrucție, dar rămîne scăzută după obstrucții de 24 ore, la fel ca și FSR. Excreția Na^+ și a Cl^-, care nu se modifică după obstrucțiile de scurtă durată, diminuă după obstrucții de 24 ore, iar osmolalitatea urinii este foarte scăzută după obstrucțiile de scurtă durată, indiferent dacă în timpul obstrucției a fost crescută sau diminuată, ca urmare a scăderii capacității renale de concentrare a urinii. Deci după obstrucțiile cu durată peste 5 ore, înlăturarea obstacolului este urmată de instalarea unui flux aproximativ normal de urină diluată, fără tendința de pierdere de săruri. În obstrucțiile complete, care persistă mai mult de o săptămînă, se produc leziuni organice care fac ca reversibilitatea funcțiilor renale să fie doar parțială. Astfel după obstrucții de 2 săptămîni RFG în timp de 3—4 luni a ajuns doar la 70% din valoarea normală. Obstrucțiile mai îndelungate duc la distrugerea rinichiului.

2. **Obstrucțiile cronice unilaterale** parțiale ale căilor urinifere superioare sînt condiționate de debitul urinar, permeabilitatea fiind menținută la fluxuri urinare scăzute, iar la diureze crescute apărînd obstrucția. Cel

mai deseori bazinetul este în formă de pîlnie și de aceea în cazul unor diureze intense (diabet insipid, diureză compensatorie după nefrectomie controlaterală etc.) factorul limitant al scurgerii de urină este joncțiunea vezico-ureterală, care în cazul cînd nu se poate dilata suficient provoacă o ureterohidronefroză; în schimb, în cazul bazinetelor de formă paralelipipedică, distensibilitatea limitată a joncțiunii pielo-ureterale poate produce hidronefroză la fluxuri urinare foarte mari.

Obstrucțiile cronice parțiale pot fi funcționale sau organice, în primul caz calibrul ureteral permițînd introducerea unui cateter, dar nu și propagarea undelor peristaltice normale, în timp ce în al doilea caz este împiedicată atît cateterizarea retrogradă cît și propagarea undelor de contracție.

Obstrucțiile mecanice sînt provocate de calculi inclavați, stenoze, ligaturi etc., iar stenozele funcționale, situate la extremitățile ureterale (joncțiunile pielo-ureterală și vezico-ureterală) sau de-a lungul ureterului, pot avea diverse cauze:

— aglomerarea de fibre circulare și absența fibrelor longitudinale, consecință a împiedicării creșterii în lungime a ureterului, creează o zonă de rezistență crescută la distensie, necesitînd o forță mai mare pentru împingerea bolului urinar;

— absența congenitală sau cicatriceală a fibrelor musculare, dezorganizarea sau infiltrarea cu țesut fibros a peretelui ureteral sau anastomoza uretero-ureterală creează un segment care oprește propagarea potențialelor de acțiune și a undelor de contracție — segment aperistaltic —, cauză a achalaziei, hidronefrozei intermitente, ureterocelului;

— înconjurarea ureterului cu structură normală în țesut fibros împiedică de asemenea propagarea undelor de contracție (fibroza retroperitoneală, periureterita postoperatorie, poate și sindromul de venă ovariană dreaptă);

— defectul inervației vegetative extrinseci a ureterului, evidențiat la copii cu mielomeningocel, ar tulbura dinamica ureterală prin facilitarea insuficientă a plexului intramural (dar în ureterectazia congenitală inervația a fost găsită normală); alți autori au sugerat activarea β-receptorilor adrenergici, prezenți la om numai în ureterul distal, drept cauză a dilatației aperistaltice segmentare a ureterului. Defectele de inervație nu par a fi cauza directă a unei obstrucții funcționale ureterale, deoarece peristaltismul este în principiu miogen.

Prezența unui obstacol ureteral provoacă distensia pielo-ureterală deasupra stenozei, cu stimulare concomitentă a frecvenței potențialelor de acțiune, dar cu diminuarea amplitudinii și uneori și cu modificarea formei lor. În cazul unor obstrucții parțiale, hipertrofia și hiperplazia musculaturii netede permite menținerea tranzitului urinar prin zona de obstrucție. S-a calculat că activitatea musculară a unui ureter cu diametrul dublat trebuie să crească de 4 ori pentru a menține nemodificată presiunea intraureterală. Musculatura ureterului fiind spiralată, se vor hipertrofia atît fibrele transversale cît și cele longitudinale, și de aceea ureterul se va dilata dar se va și alungi, devenind sinuos. Consecutiv va crește cantitatea de urină intraureterală, fără modificări ale presiunii bazale, datorită creșterii tensiunii parietale. Dar tensiunea parietală nu poate crește decît cu 23% față de nivelul bazal (comparativ cu 164% ureterul normal) și de aceea contracțiile ureterale slabe și cu amplitudine redusă (doar cu 54% peste presiunea bazală față de 180%, în ureterul normal) nu pot forma și transporta boluri urinare. Activitatea excesivă desfășurată de musculatura ureterală duce în final la decompensare, manifestată prin asistolie, aki-

nezie şi diminuarea presiunii diastolice, bazinetul evacuîndu-se pasiv.

În hidronefrozele consecutive unei stenoze a joncţiunii pielo-ureterale rezultatele determinărilor manometrice au fost contradictorii, din cauza condiţiilor diferite de înregistrare. Prin cinefluorografie s-a arătat că în hidronefroza incipientă frecvenţa şi amplitudinea undelor de contracţie scad, iar în hidronefrozele avansate undele dispar (13). Unii autori au susţinut că în hidronefroză undele nu depăşesc 15 mm Hg şi apar la intervale de 6—7 minute, iar alţii apreciază ca normală activitatea peristaltică ureterală chiar şi atunci cînd presiunea în bazinetul hidronefrotic era sub normală.

În cele mai multe obstrucţii valvulare externe (angulaţie pielo-ureterală sau uretero-ureterală, cu sau fără vase aberante) debitul de perfuzie pielică de 5 ml/minut (normal 8—10 ml/minut) provoacă blocarea totală a joncţiunii pielo-ureterale şi creşterea presiunii intrabazinetale, dar la un debit de perfuzie mai redus obstrucţia dispare. Aceste date explică perioada lungă necesară pentru constituirea unei hidronefroze şi caracterul ei intermitent. Unii autori apreciază că o presiune pielică de peste 30 mm Hg ar fi indicele unei irecuperabilităţi renale şi ar indica nefrectomia. Dar s-au raportat cazuri în care consecutiv unei fibroze retroperitoneale s-a produs un megaureter şi, cu toate că peristaltismul era absent şi presiunea bazală depăşea 30 mm Hg, la cîteva luni după ureteroliză peristaltismul ureteral era normalizat.

Stenozele funcţionale sau organice vezico-ureterale determină creşteri ale presiunii intraureterale bazale, care atunci cînd depăşesc 15 mm Hg produc megaureter şi hidronefroză, dar cu păstrarea peristaltismului ureteral. Cercetările electromiografice efectuate la pacienţi cu megaureter au evidenţiat prezenţa potenţialelor de acţiune trifazice normale, dar cu scăderea frecvenţei, amplitudinii şi a voltajului lor, datorită probabil oboselii musculare. Curbele presionale, obţinute ca urmare a perfuziei cu un debit de 10 ml/minut a megaureterelor primare şi secundare sau a ureterelor dilatate după reimplantare, sînt de 3 tipuri: creşterea progresivă a presiunii fără platou, atunci cînd lichidul nu ajunge în vezică, platou presional la peste 15 cm apă, cînd lichidul poate intra în vezică şi un echilibru la o presiune sub 15 cm apă, cînd nu există obstrucţie. Tehnica pare a fi utilă pentru a hotărî asupra indicaţiei terapeutice în cazul unei obstrucţii. Prin metoda uroreomanometriei alţi autori diferenţiază două tipuri de stenoze funcţionale: tipul I, în care presiunea bazală crescută deasupra stenozei, amplitudinea redusă a contracţiilor, frecvenţa complexelor neregulate şi viteza redusă de scurgere dovedesc existenţa unui gradient de presiune şi deci posibilităţi de recuperare şi tipul II, în care presiunea bazală este normală, amplitudinea contracţiilor scăzută, viteza de scurgere aproape normală şi fără diferenţe semnificative între sistolă şi diastolă, modificări care sugerează ajungerea în stadiul de decompensare şi indică efectuarea unei plastii întinse a segmentului dilatat şi hipokinetic.

Hidronefroza, care se instalează în condiţiile obstrucţiilor cronice parţiale ale căilor excretoare, influenţează negativ asupra funcţiilor renale şi după perioade de timp, variabile în funcţie de gradul şi durata obstrucţiei şi de supraadăugarea altor factori (mai ales infecţia), produce distrugerea rinichiului. Prin metoda *clearance*-urilor s-a demonstrat că în obstrucţiile cronice parţiale scad atît RFG şi fluxul urinar, cît şi FSR şi excreţia netă de acizi, modificările instalîndu-se în prima săptămînă de ocluzie şi persistînd cîteva săptămîni. În schimb, modificările excreţiei Na^+ şi ale osmolalităţii urinare, instalate

după primele ore de obstrucție parțială, ulterior se inversează, astfel încît după cîteva săptămîni concentrația urinară a Na^{+} este crescută și osmolalitatea urinară este diminuată. Aceste modificări sînt consecința scăderii reabsorbției tubulare a Na^{+}, în mai mică măsură decît au scăzut FSR și fluxul urinar tubular, concluzie reieșită din cercetările prin micropuncții care au arătat că după 2—4 săptămîni de la obstrucția ureterală parțială rata filtrării unor glomeruli corticali izolați scăzuse cu 25% și în aceeași proporție se alungise timpul de tranzit proximal.

Studiile efectuate pe un lot de 30 pacienți asupra activității unui rinichi după dezobstruarea căilor excretoare au demonstrat, comparativ cu rinichiul controlateral normal, scăderi ale capacității de concentrare și de acidifiere a urinii, dar absența unor diferențe între excrețiile fracționale ale Na^{+}; de asemenea nu s-a notat o diureză postobstructivă în primele 4 zile după eliberarea căilor excretoare decît într-un singur caz, fapt care confirmă rezultatele cercetărilor experimentale. Prezența unui rinichi normal previne deci apariția diurezei postobstructive, probabil prin faptul că împiedică creșterea concentrației plasmatice a ureei și/sau a altor substanțe.

3. **Obstrucțiile bilaterale** determină IRA (a se vedea capitolul respectiv). La 24 ore de la obstrucție presiunea din tubii proximali s-a dublat, iar presiunile din tubii distali și din capilarele peritubulare sînt de asemenea crescute, iar concentrația plasmatică a ureei a crescut de 5 ori, cu toate că rinichii nu par atît de lezați ca după obstrucția unilaterală.

Recuperarea funcțiilor renale după obstrucțiile bilaterale este similară în anumite privințe cu cea după obstrucțiile unilaterale, dar diferă de aceasta prin diureză însoțită uneori de natriureză, care se instalează după înlăturarea obstacolului. RFG este profund diminuată, presiunile în tubii proximali și capilarele peritubulare sînt normale, iar FSR este probabil scăzut. După înlăturarea obstacolului diureza crește de 3—10 ori și se excretă în urină cantități crescute de Na^{+}, K^{+}, uree și substanțe dizolvate totale. Eliminările urinare crescute de Na^{+} se datorează unei tulburări a reabsorbției tubulare a ionului, atît în tubii proximali, dar mai ales în cei distali și colectori. Mecanismul natriurezei nu este cunoscut, dar nu intervine lipsa mineralocorticoizilor, deoarece administrarea de aldosteron nu împiedică natriureza. S-a sugerat că defectul persistent de concentrare ar fi consecința unor lezări ale celulelor ansei Henle sau ale tubilor colectori, ipoteză contrazisă de faptul că modificări similare ale RFG și ale capacității de concentrare a urinii se găsesc și în obstrucțiile unilaterale, în care însă nu există diureză după dezobstrucție. Se pare mai degrabă că alterarea reabsorbției de sare ar fi consecința retenției plasmatice a unor substanțe, care atunci cînd reîncep să se elimine prin urină inhibă reabsorbția tubulară a Na^{+}. S-a sugerat că această substanță ar fi ureea, care, perfuzată în cantități ce măresc concentrația plasmatică la valori de jumătate față de cele ce se instalează în obstrucția bilaterală, mărește fluxul urinar și rata excreției absolute a Na^{+} la niveluri similare celor din cursul diurezei postobstructive. Dar în aceste condiții natriureza are loc cu o RFG normală, în timp ce după dezobstrucție RFG este diminuată. Reinfuzia i.v. a urinii la șobolanii cu obstrucție unilaterală și normali determină creșteri importante ale fluxului urinar și ale excreției de Na^{+}, dovedind că retenția unor substanțe din urină produce diureze cu natriureză postobstructivă; de asemenea circulația încrucișată între un șobolan uremic prin obstrucție și unul normal

mărește de 10 ori fluxul urinar și excreția de Na^+ la animalul normal, în timp ce circulația încrucișată între un șobolan cu obstrucție unilaterală și unul normal nu stimulează diureza.

La cei mai mulți pacienți după dezobstrucția căilor urinifere obișnuit nu are loc o natriureză, sau se produce doar eliminarea excesului de apă și sare reținut în timpul perioadei de obstrucție pînă la normalizarea volumului extracelular și a capitalului de Na^+ al organismului. Nu se cunoaște încă mecanismul producerii diurezei postobstructive. Creșterea sarcinii osmotice tubulare, deși contribuie la producerea diurezei, nu pare a fi factorul cauzal unic, deoarece s-a arătat că mulți pacienți cu niveluri ridicate ale ureei plasmatice nu fac diureză la dezobstrucție. Scăderea reabsorbției de apă în tubii colectori, consecința fluxului tubular distal rapid de urină, a diminuării osmolalității medulare și poate a scăderii responsivității tubulare la ADH, contribuie de asemenea la diureză, dar factorul cel mai important pare a fi diminuarea reabsorbției Na^+ în tubii proximali și distali, ca urmare a prezenței în urină a unor substanțe acumulate în sînge în perioada de obstrucție și care, excretate în urină, scad reabsorbția Na^+.

Hidronefroza sarcinii

Evidențiată atît prin pielografii cît și prin examenele necropsice la peste 80% din gravide, hidronefroza sarcinii constă în ectazia sistemului pielo-ureteral. Dilatația căilor excretoare superioare este decelabilă încă din săptămîna a 20-a de sarcină, atinge nivelul maxim între săptămînile 20 și 35 și dispare obișnuit rapid după naștere, deși o distensie ușoară persistă cîteva luni postpartum. Prezentă în porțiunea ureterală de deasupra strîmtorii superioare a bazinului, ectazia afectează ambele uretere, care apar alungite și uneori angulate, dar este mai accentuată de partea dreaptă. Presiunea contractilă medie, aceeași de-a lungul întregului ureter la negravide, este scăzută la nivelul părții distale a ambelor uretere încă de la începutul sarcinii, frecvența contracțiilor ureterale nu se modifică în timpul gravidității, tonusul ureterului superior crește, atingînd un maximum în ultimul trimestru, iar tonusul ureterului inferior se menține scăzut.

În condiții obișnuite urina ajunge din calice în vezică datorită undelor peristalice ureterale, presiunea intravezicală fiind superioară celei pielice. În timpul sarcinii presiunea pielică crește progresiv depășind-o pe cea intravezicală și ca urmare se instalează ectazia pielo-ureterală, aceste modificări ale sistemului excretor urinar fiind atribuite influențelor hormonale sau mecanice exercitate de sarcină.

Ectazia pielo-ureterală a fost considerată ca făcînd parte dintr-o atonie generală a musculaturii netede, datorată modificărilor hormonale caracteristice sarcinii și în special excesului de progesteron. În sprijinul acestei ipoteze este constatarea că la macaca mulatta dilatația pielo-ureterală se menține atît timp cît placenta rămîne pe loc, chiar dacă fătul a fost înlăturat prin histerotomie și mai ales cercetările *in vitro* care au arătat că progesteronul diminuă amplitudinea și tonusul uterului de șobolancă și mai puțin ale uterului femeii și al altor mamifere. Progesteronul exercită aceste efecte acționînd asupra β-receptorilor adrenergici, în timp ce estradiolul, care acționează prin intermediul α-receptorilor, produce în special accelerarea ritmului contracțiilor. Ipoteza atoniei generale nu poate explica însă predominanța ectaziei ureterale de partea dreaptă și nici constatarea că la 3 din 4 gravide s-a evidențiat creșterea presiunii bazale și a undelor peristaltice ureterale, dovadă că dila-

tația ureterală nu implică și diminuarea tonusului și a motilității ureterului.

Majoritatea autorilor admit că hidronefroza sarcinii este consecința compresiunii mecanice a ureterelor la nivelul strîmtorii superioare a bazinului de către uterul hipertrofiat, iar predominanța ectaziei ureterului drept se explică prin faptul că ureterul stîng este mai protejat de compresiune de către colonul sigmoid. Pentru obstrucția mecanică pledează constatarea că ectazia se manifestă în special în ortostatism și dispare după 10 minute în poziție genupectorală, precum și faptul că după decubit pe partea controlaterală spatelui fetal scade tonusul ureterului superior. Renograma izotopică de asemenea arată o curbă tipică de obstrucție care dispare în decubit lateral. S-a subliniat de asemenea importanța musculaturii abdominale în intensificarea compresiunii exercitată de uterul gravid asupra ureterelor, arătîndu-se că hidronefroza este mai puțin pronunțată la multipare, la care mușchii abdominali sînt mai relaxați, în schimb este mai frecventă la primipare și la multipare la care sarcinile s-au succedat rapid. Unii autori susțin că ectazia pielo-ureterală ar fi consecința dilatației plexului venos ovarian, iar alții o atribuie creșterii presiunii în arterele iliace.

Ectazia pielo-ureterală nu este condiționată de infecție, deși s-a afirmat că atunci cînd dilatația ureterală depășește 10 mm ea este indicativă a unei bacteriurii. De altfel diminuarea presiunii bazale și a amplitudinii contracțiilor ureterului distal poate predispune la reflux vezico-ureteral și la infecție (8).

Refluxul vezico-ureteral

La nivelul joncțiunii ureterale nu există un sfincter și cu toate acestea dispozitivele anatomice locale împiedică refluxul urinii din vezică în uretere, deși în timpul micțiunii presiunea endovezicală depășește pe cea intraureterală. Segmentul distal al ureterului, lipsit de stratul muscular circular, străbate oblic straturile musculare ale peretelui vezical și, după un mic traect submucos, se deschide prin meatul ureteral în vezică. Fibrele musculare ureterale cu direcție strict longitudinală se încrucișează deasupra și dedesubtul meatului și apoi se continuă în jos și înăuntru și se unesc cu cele din partea opusă, constituind trigonul superficial, din care coboară fibre pe peretele posteriro al uretrei pînă la creasta uretrală. Trigonul superficial este situat deasupra trigonului profund, din care fibre superioare și externe se rulează constituind teaca Waldeyer, care înconjoară ca un tub segmentul intramural al ureterului, aderînd la adventicea lui.

Etanșeitatea joncțiunii vezico-ureterale s-a presupus că ar fi asigurată între micțiuni prin comprimarea segmentului intramural sub influența presiunii intravezicale. Dar presiunea intravezicală între micțiuni nu crește semnificativ și de aceea apare mai probabil că rolul principal în prevenirea refluxului îl are alungirea ureterului intramural, datorită distensiei trigonului sau ascensiunii detrusorului de-a lungul ureterului, concomitent cu închiderea unghiului uretero-vezical și creșterea sprijinului posterior al ureterului pe detrusor. În timpul micțiunii refluxul vezico-ureteral este împiedicat prin aplatizarea ureterului sub influența creșterii presiunii endovezicale, dar și prin tragerea în jos a orificiului uretral și a aplatizării lui pe detrusor, ca urmare a contracției active a trigonului necesară deschiderii colului vezical și, în sfîrșit, prin contracția activă a fibrelor musculare ale trigonului profund la nivelul tecii Waldeyer. Deci, prevenirea refluxului vezico-ureteral nu este da-

rorată unor modificări pasive uretetale, ci unor fenomene active, consecințe ale activității corelate a segmentului intramural al ureterului și a detrusorului.

Refluxul vezico-ureteral, definit prin împingerea în contracurent a urinii din vezică în ureter și bazinet, este consecința tulburării complexului pseudosfincterian ureter intramural-detrusor, printr-o insuficiență a ureterului și/sau a detrusorului. Insuficiența ureterală poate fi consecința mai multor cauze. Uneori porțiunea intramurală a ureterului este scurtă, ureterul traversează detrusorul aproape perpendicular, situație care favorizează producerea refluxului, mai ales dacă ureterul este larg. Ureterul scleros, rigid — ureterita terminală tuberculoasă —, nu poate fi colabat și ca urmare refluxul este inevitabil. Hipoplazia congenitală parietală, ca în megavezică sau scleroza mușchiului vezical, împiedică acțiunile detrusorului asupra ureterului, favorizînd refluxul. Adeseori se găsesc asociate un detrusor subțire, care scurtează traectul intramural al ureterul ui și o scleroză locală atît a ureterului cît și a peretelui vezical. Slăbirea localizată a detrusorului lipsește segmentul intramural al ureterului de sprijin și fixare și de aceea în perioadele intermicționale ureterul nu mai poate fi obstruat și apare reflux vezico-ureteral. Rolul principal în producerea refluxului este al insuficienței detrusorului, iar diminuarea peristaltismului ureteral deține doar un rol secundar. Refluxul vezico-ureteral poate fi produs de orice proces patologic sau procedeu medical care determină lărgirea sau rigiditatea meatului ureteral și/sau a ureterului intramural, scurtarea ureterului submucos, slăbirea musculaturii vezicale dinapoia ureterului intramural sau creșterea marcată a presiunii intravezicale (83).

Refluxul vezico-ureteral, cel mai adeseori este secundar, fiind consecința unor leziuni anatomice sau a infecției vezicale și, doar rareori, este primitiv idiopatic.

A. Refluxul secundar unor leziuni anatomice congenitale sau dobîndite poate fi consecința unor mecanisme variate, printre care menționăm:

— anomaliile congenitale ale implantării uretero-vezicale: ureterocel, diverticul paraureteral, extrofie vezicală, ureter ectopic, duplicație ureterală completă, în care refluxul este prezent numai în ureterul care drenează teritoriul renal inferior, deoarece acesta are un traect intramural scurt;

— intervențiile chirurgicale care alterează ureterul sau/și meatul ureteral: rezecția meatului ureteral în cursul exerezei unei tumori vezicale, meatotomia largă pentru extirparea unui calcul intramural, intervențiile pentru ureterocel (meatotomie, rezecție vezicală), reimplantări ureterale, mai ales cînd ureterul este dilatat (megaureter la copil etc.);

— vezica neurogenă la paraplegici provoacă două tipuri de reflux, cu mecanisme și prognostic diferit și anume: refluxul precoce, benign, incomplet, temporar, datorat hipotoniei detrusorului și poate și a meatului distal și refluxul sever, tardiv, definitiv, datorat hipertoniei vezicale, cu evacuare incompletă a vezicii și infecție urinară;

— scleroza detrusorului consecutivă cistitei tuberculoase, radice, caustice, interstițiale etc.;

— obstacolele cronice pe căile excretoare inferioare (valve, stenoze, polipi ureterali, maladia colului vezical, tumori benigne sau maligne ale prostatei etc.), care determină hipertensiune intravezicală cu decompensare secundară a detrusorului evidențiată prin existența unui reziduu urinar postmicțional;

— obstacolele funcționale în evacuarea urinii, mai ales la copii, disectazia colului vezical, considerate în trecut drept cauze frecvente ale refluxului vezico-ureteral, actualmente se admite

participarea lor în patogenia refluxului numai cînd există reziduu vezical şi disurie şi cistografia micţională elimină vezica neurogenă.

B. Refluxul secundar unor infecţii urinare acute, în absenţa unor anomalii anatomice şi mai ales a alterării musculaturii uretero-trigonale, a fost considerat a fi frecvent. Dar infecţiile cu germeni gram negativi, cele mai frecvente în practică, nu produc obişnuit tulburări grave ale joncţiunii vezico-ureterale normale care să determine reflux, după vindecarea infecţiei refluxul nu dispare întotdeauna, iar la intervenţiile chirurgicale efectuate pentru corectarea refluxului nu au fost descoperite niciodată leziuni inflamatorii ale meatului ureteral. De aceea apare mai probabil că în aceste cazuri este vorba de un reflux preexistent infecţiei, descoperit cu ocazia investigaţiilor efectuate, sau de o joncţiune uretero-vezicală la limita competenţei, care se lărgeşte cu ocazia unei infecţii urinare, permiţînd reflux urinar ce dispare însă după vindecarea infecţiei.

Refluxul primitiv idiopatic este o anomalie congenitală a joncţiunii uretero-vezicale caracterizată prin asocierea a 3 elemente: laxitatea trigonului, deficienţa fibrelor musculare ale ureterului terminal şi un traect scurt al ureterului submucos, cu ectopie laterală a meatului ureteral.

Alţi autori atribuie refluxul absenţei valvulei ureterale şi a peristaltismului ureteral. În sprijinul acestei ipoteze sînt aduse cercetările care au arătat că undele peristaltice sînt mai frecvente dar mai puţin ample, iar presiunea bazală este mai ridicată în ureterul cu reflux. În timpul refluxului încetează peristaltismul pe o perioadă mai lungă în ureterul distal decît în cel proximal, concordînd cu constatarea că refluxul este adesea localizat doar în segmentul distal. La copii cu megaureter s-a evidenţiat o deficienţă a presiunii în timpul refluxului, segmentele proximale fiind mai dilatate decît cele distale, constatare pe baza căreia se ajunge la concluzia că în refluxul vezico-ureteral este mai degrabă vorba de un deficit al presiunii peristaltice ureterale decît de o atingere izolată a joncţiunii vezico-ureterale.

Refluxul idiopatic la copii poate dispare cu timpul ca urmare a creşterii ureterului şi a diminuării importante a rezistenţelor cervico-ureterale şi ale presiunii intravezicale în timpul micţiunii.

Consecinţele nocive ale refluxului vezico-ureteral, pur mecanice, constau în hipertensiunea retrogradă şi creşterea travaliului ureteral şi depind de presiunea la care apar, acest criteriu stînd la baza diferenţierii unui reflux activ şi a unuia pasiv. Refluxul activ se produce numai în timpul micţiunii, cînd presiunea endovezicală atinge niveluri maxime (reflux micţional), este unilateral, adesea incomplet şi obişnuit bine tolerat, dacă peristaltismul ureteral nu este modificat. Refluxul pasiv se produce în perioadele intermicţionale, cînd presiunea endovezicală atinge un anumit nivel şi gravitatea sa este cu atît mai mare cu cît apare la presiuni mai scăzute, deoarece produce inexorabil o dilataţie ureterală importantă şi insuficienţă renală. Cercetările experimentale au precizat că la cîine în caz de reflux vezico-ureteral presiunea bazinetală se modifică concomitent cu cea intravezicală, care rămîne însă întotdeauna mai mare cu aproximativ 5 mm Hg, iar cînd bazinetul este destins de urina care refluează survin contracţii ureterale puternice la interval de 6—12 secunde, care pot depăşi presiunea intravezicală şi să persiste tot timpul micţiunii. În schimb, în megaureter tonusul ureteral este scăzut, refluxul apare la presiuni vezicale mai mici de 10 mm Hg şi presiunea se transmite în întregime bazinetului, activitatea pielo-ureterală fiind ineficientă. Leziunile medulare la

şobolani determină creşterea presiunii intravezicale care rapid produce dilataţie ureterală şi reflux, în aceste condiţii existînd o corelaţie directă între presiunea intravezicală şi cea tubulară şi o corelaţie inversă cu filtrarea glomerulară.

Urmărirea îndelungată a unor pacienţi cu reflux unilateral instalat ca urmare a unor intervenţii chirurgicale urologice (incizia unui ureterocel, rezecţia unei tumori vezicale cu sau fără reimplantare ureterală) a arătat că, după 1—11 ani de la intervenţie, 6 din 9 pacienţi aveau urini sterile, urografie perfectă, funcţiile renale (explorate prin *clearance*-urile la inulină şi PAH şi extracţia de PAH) normale, iar la ceilalţi 3 urografia arăta dilataţie renală şi a căilor excretoare şi aspecte de pielonefrită, scăderi paralele ale *clearance*-urilor la inulină şi la PAH, iar extracţia de PAH, normală într-un caz, era diminuată cu 15% în celelalte două. Asocierea unui *clearance* normal cu o extracţie modificată de PAH arată că s-au produs leziuni renale localizate, în care parenchimul renal distrus a fost înlocuit cu ţesut scleros slab irigat, restul rinichiului conservîndu-şi structura şi funcţia normale. Deci, în lipsa infecţiei urinare influenţa refluxului vezico-ureteral asupra rinichiului este minimă sau chiar nulă.

Constatarea asocierii foarte frecvente a pielonefritei cu refluxul uretero-vezical a stimulat cercetări pentru stabilirea corelaţiilor dintre aceste afecţiuni. Studiile radiologice, care au precizat că în pielonefrite semnele sînt consecinţa cicatricelor renale şi constau în deformări şi retracţii caliceale (aspect tasat, rigid, tubular, convex, împăstat) şi atrofia corticală segmentară sau totală, au decelat prezenţa acestor semne la 79% din pacienţii care prezentau şi reflux vezico-ureteral iar la copii la 85%. Aceste constatări certifică rolul important al refluxului vezico-ureteral infectat în patogenia pielonefritelor (a se vedea capitolul „Infecţiile căilor urinifere"). Dar refluxul, cel puţin cel uşor, adesea este rezultatul şi nu cauza infecţiei, inflamaţia mucoasei şi iritabilitatea putînd compromite funcţia joncţiunii vezico-ureterale. De aceea adeseori după un tratament corect şi îndelungat al unor infecţii urinare însoţite de reflux vezico-ureteral se constată dispariţia refluxului. Astfel un studiu efectuat pe copii mici cu infecţii urinare şi reflux a arătat că, odată cu eradicarea infecţiei, refluxul a dispărut în 90% din cazurile de reflux tip I (reflux intermitent), în 60% din cazurile de tip II (reflux patent dar cu căi urinifere superioare normale), dar numai în 20% din cazurile de tip III (reflux însoţit de ureterohidronefroză). Deci, refluxul vezico-ureteral infectat favorizează infecţia căilor urinifere superioare şi mai ales a recidivelor prin suprimarea evacuării normale şi complete a vezicii, dar acestea se pot produce şi în absenţa refluxului. În schimb, refluxul vezico-ureteral fără infecţie urinară este în general foarte bine tolerat.

I. Obstrucţiile căilor urinifere inferioare

Obstrucţiile căilor urinifere inferioare sînt consecinţa unor afecţiuni care astupă sau comprimă colul vezical sau uretra. Frecvenţa cauzelor obstrucţiilor diferă în funcţie de vîrstă, la sugari şi copii mici importanţa majoră fiind a malformaţiilor congenitale şi în special a valvelor uretrale şi a stenozei meatului, în timp ce disectazia colului vezical, considerată în trecut ca foarte frecventă, este în realitate destul de rară, iar la adulţi etiologia diferă în funcţie de sex, la femei cauzele dominante fiind sarcina, calculii şi neoplaziile pelvine şi la bărbaţi tumorile benigne şi maligne ale prostatei, calculoza şi stricturile uretrale.

Consecinţele obstrucţiilor căilor urinifere inferioare vor fi diferite după

cum obstacolul realizează oprirea totală a scurgerii de urină sau doar dificultăți în evacuarea vezicii.

Obstrucțiile acute totale ale căilor urinifere inferioare realizează o IRA, deoarece conductul urinifer este unic (a se vedea capitolul respectiv).

Obstrucțiile cronice parțiale la fel ca și în alte organe, vor determina inițial hipertrofia musculaturii neteed a conductelor suprajacente, realizînd astfel contracții mai puternice, care permit ca urina să poată străbate segmentul strîmtat, iar mai tîrziu, ca urmare a accentuării obstrucției, se va ajunge la epuizarea acestui mecanism compensator cu distensie progresivă și apoi retenție urinară completă. Astfel, în cazul unui obstacol uretral, indiferent de etiologia sau sediul său, se constată în faza compensată sau de luptă, că musculatura netedă a detrusorului vezical se hipertrofiază, peretele vezical se îngroașe, fasciculele de fibre musculare proemină sub mucoasă constituind „coloane" prin a căror încrucișare rezultă „celule". Acest mecanism permite ca o anumită perioadă de timp vezica să se golească complet cu ocazia micțiunii și pacientul să nu aibă suferințe. Dar obstrucția accentuîndu-se, musculatura vezicală, deși hipertrofiată maximal, devine incapabilă să evacueze complet vezica și ca urmare se constituie un rezidiu postmicțional, care crește progresiv. Celulele vezicale se măresc amorsînd diverticulii vezicali, iar mai tîrziu, ca urmare a creșterii presiunii intravezicale, se ajunge la forțarea meaturilor ureterale și, în cazul în care obstacolul nu poate fi înlăturat, cu timpul se instalează o hidronefroză bilaterală. Această fază de decompensare vezicală este agravată de supraadăugarea infecției, care nu întîrzie să apară de îndată ce a apărut staza urinară. În sfîrșit se ajunge în faza de distensie în care vezica nu își mai poate evacua conținutul și ca urmare nu mai există micțiuni propriu-zise, ci emisiuni necontrolabile de urină prin prea plin (retenția cronică incompletă). La nou-născut și sugar faza compensată nu există și primul semn care indică existența unui obstacol pe căile urinifere inferioare este distensia. Această particularitate este datorată faptului că malformațiile obstructive — cauza cea mai frecventă a disuriei la această vîrstă — debutează în uter, iar detrusorul încă insuficient dezvoltat nu se poate hipertrofia ci se dilată.

Retenția acută este o complicație care poate apare în orice stadiu evolutiv al unei obstrucții a tractului urinifer inferior și constă în imposibilitatea evacuării vezicale brusc apărute și constituirea unui glob vezical (a se vedea „Retenția de urină").

Infecțiile tractului urinifer

În condiții fiziologice tractul urinifer este steril, excepție făcînd uretra inferioară, care la ambele sexe este sediul unei flore bacteriene saprofite. Sterilitatea tractului urinifer se menține grație unor mecanisme complexe locale și sistemice, încă insuficient studiate, care împiedică dezvoltarea germenilor ce invadează segmentele inferioare ale tractului, în special cu ocazia micțiunii și a actului sexual. Dintre aceste mecanisme un rol fundamental deține evacuarea completă și nestingherită a urinii, condiționată de permeabilitatea normală a căilor excretoare și de funcția adecvată a sistemelor valvulare care se opun ascensiunii germenilor. Urina umană normală permite dezvoltarea unor germeni, unii constituenți urinari favorizînd chiar creșterea lor (glucozuria), în timp ce alții exercită efecte bactericide generale (concentrațiile crescute de uree, scăderea pH sau a osmolalității urinare sub 300 mOsm/l etc.), sau specifice (lizozimul față de mycobacterium tuberculosis, proteina Tamm-Horsfall față de virusuri etc.).

Mucoasa căilor urinifere posedă puternice mecanisme de apărare antimicrobiană, dovadă fiind constatarea că la o oră după aplicarea directă pe mucoasa vezicală de Esch. coli marcaţi cu ^{32}P supravieţuiau numai 0,3% din germeni, iar mucoasa prezenta radioactivitate. Efectul bactericid al mucoasei a fost atribuit fagocitozei (84), sau producerii unor acizi organici de către uroepiteliu (66). Atît în mucoasa căilor urinifere inferioare, cît mai ales în rinichi, se găsesc celule care sintetizează anticorpii prezenţi în urină, a căror importanţă fiziologică este încă în discuţie, dar al căror titru creşte mult în infecţiile urinare. Un argument pentru importanţa acestor anticorpi este faptul că la cîine după administrarea de droguri imunosupresoare creşte flora bacteriană uretrală după cateterizare. Un rol important în menţinerea sterilităţii tractului urinifer la bărbat deţine şi secreţia prostatei, care prin anumiţi constituenţi (spermina?) exercită efecte bactericide asupra multor germeni gram negativi şi pozitivi. Acestor mecanisme locale de apărare li se adaugă mecanismele imunologice sistemice, dovadă fiind creşterea concentraţiilor serice ale IgM în infecţiile urinare primare şi a celor ale IgG în reinfecţiile cu acelaşi germen sau cu un altul foarte apropiat ca structură antigenică. Deşi problema este încă controversată, cei mai mulţi autori admit că aceşti anticorpi protejează rinichii de infecţii ascendente sau hematogene. În anumite condiţii aceste complexe mecanisme de apărare sînt depăşite sau anihilate şi ca urmare se instalează infecţii ale tractului urinifer.

Infecţiile tractului urinifer, denumite de unii autori infecţii urinare, termen sinonim, evitat de unii autori fiind ambiguu, sînt caracterizate prin prezenţa şi înmulţirea unor germeni patogeni în diverse segmente ale arborelui urinifer (mucoasa căilor excretoare sau parenchimul renal), evidenţiată prin bacteriurii semnificative, definite printr-un număr iniţial de germeni mai mare de 10^5/ml urină. În infecţiile urinare acute şi subacute bacteriuria este însoţită de leucociturie, fiind considerate patologice leucocituriile care depăşesc 2 000 elemente/minut. Prezenţa unei leucociturii importante autentifică o urocultură pozitivă şi confirmă diagnosticul de infecţie a căilor urinifere. Dar leucocituriile au o importanţă diagnostică mai redusă decît bacteriuriile deoarece sînt prezente şi în unele afecţiuni renale neinfecţioase (nefropatii toxice, fenacetinice, lupice, glomerulonefrita acută, litiaza renală neinfectată etc.), precum şi în reacţiile inflamatorii ale căilor urinifere în contact cu afecţiuni de vecinătate (apendicită, inflamaţii pelvine etc.), iar în infecţiile urinare cronice leucocituria poate lipsi.

Infecţiile căilor urinifere au primit pînă nu de mult o atenţie mai redusă — în special formele cronice care determină, cel puţin o anumită perioadă de timp, tulburări puţin supărătoare pentru bolnav — din cauza dificultăţilor de explorare şi diagnostic. Dar constatarea frecvenţei acestor afecţiuni şi a consecinţelor lor extrem de grave dacă nu sînt tratate corect şi la timp, precum şi perfecţionarea metodelor de diagnostic (bacteriometrice, imunologice, radiologice etc.) au adus preţioase contribuţii la cunoaşterea unor aspecte patogenice ale acestor afecţiuni şi au permis obţinerea unor rezultate terapeutice mai bune.

Studiile epidemiologice, bazate pe decelarea de bacteriurii semnificative asimptomatice în diverse colectivităţi, precum şi la pacienţii internaţi în spital pentru bacteriurii simptomatice, coroborate cu studiile radiologice şi cu cele morfopatologice, au evidenţiat frecvenţa nebănuit de mare a infecţiilor tractului urinifer şi existenţa unor mari diferenţe intersexuale la diverse grupe de vîrstă.

La nou-născuţi s-a evidenţiat prezenţa bacteriuriei, în urina recoltată prin puncţie vezicală, la 11 băieţi şi 3 fetiţe din 1 400 copii investigaţi (1), diferenţele intersexuale fiind mult mai mici comparativ cu cele obţinute de alţi autori, care găsesc bacteriurii semnificative la 2,7% din băieţi şi absenţa lor la fetiţe (54). Prevalenţa infecţiilor căilor excretoare la băieţi este atribuită frecvenţei mai mari a anomaliilor de dezvoltare ale acestor structuri, dar probabil că mai intervin şi alte cauze, deoarece ulterior bacteriuria deobicei dispare spontan (1). După primul an de viaţă incidenţa bacteriuriilor creşte progresiv la fete, studiile efectuate pe şcolari (5—14 ani) evidenţiind prezenţa bacteriuriei la 1,2% fete şi numai la 0,03% băieţi (46), frecvenţa la fete crescînd cu vîrsta, cu o rată anuală de 0,32% (47). La adulţi prevalenţa infecţiilor urinare la sexul feminin este şi mai mare, între 16 şi 65 ani bacteriuria fiind prezentă la 4,4% din femeile examinate şi numai la 0,5% din bărbaţi (58), frecvenţa la femei crescînd cu vîrsta şi atingînd 10% la grupul între 55—64 ani. Peste 65 ani se remarcă o creştere a frecvenţei infecţiilor şi la bărbaţi (7%), dar la femei frecvenţa ajunge la 30% (75). Statisticile demonstrează că aproximativ 20% din femei au avut sau vor avea în cursul vieţii un episod infecţios al arborelui urinifer. Probabil că un rol important în prevalenţa infecţiilor urinare la femei au şi sarcinile, care în 4-10% din cazuri se complică cu infecţii ale tractului urinifer, la începutul sarcinii existînd o simplă bacteriurie asimptomatică, iar în cursul sarcinii sau în postpartum infecţia devenind manifestă. Frecvenţa pielonefritei la gravide a fost atribuită modificărilor dinamicii ureterale (a se vedea „Hidronefroza sarcinii)", prezenţei refluxului vezico-ureteral, eventualelor anomalii structurale ale tractului urinifer, factorilor metabolici (glucozurie etc.), cateterismelor repetate etc. Prezenţa infecţiilor tractului urinifer la gravide are consecinţe nocive pentru evoluţia sarcinii, mărind prematuritatea şi mortinatalitatea, deoarece germenii pot străbate placenta şi endotoxinele produc leziuni placentare şi deciduale. În afara graviditătii nu s-a studiat încă frecvenţa pielonefritei la cei cu infecţii urinare şi bacteriurie. Modificări ale pielografiei i.v. (calicectazie) au fost evidenţiate doar la 13% din fetiţele cu bacteriurile, dar cu toate că numai 17% dintr-un lot de femei cu infecţii simptomatice ale tractului urinar prezentau modificări pielografice, 50% din ele aveau bacteriurii renale, ceea ce sugerează că un număr mult mai mare din ele aveau leziuni renale (24). La pacienţii spitalizaţi frecvenţa infecţiilor urinare ajunge la bărbaţi la 7,5% sub 70 de ani şi 20% peste 70 de ani şi la femei la 15% şi, respectiv, 30% (40).

Studiile microbiologice au demonstrat că infecţiile căilor excretoare sînt produse de cele mai multe ori de un singur germen patogen, de aceea atunci cînd prin urocultură se izolează mai mulţi germeni de obicei s-a comis o greşală în recoltarea urinii; iar cînd la repetate însămînţări se izolează aceiaşi 2-3 germeni în mari cantităţi, de cele mai multe ori există anomalii structurale ale tractului urinifer. În bacteriuriile asimptomatice şi în primoinfecţiile urinare. Esch. coli singur este germenul răspunzător în 85—90 % din cazuri, iar în infecţiile urinare simptomatice frecvenţa colibacilului scade, deşi rămîne încă germenul cauzal principal. În general se poate constata că cu cît este mai mare frecvenţa infecţiilor cronice ale tractului urinifer, cu atît este mai scăzută frecvenţa cazurilor datorate Esch. coli. Din cele peste 1 000 serotipuri de colibacili, rezultînd prin combinarea a 148 serotipuri 0,49 tipuri H şi 91 tipuri K, numai cîteva duzini sînt izolate din urina infectată, în special serotipurile 0 (01, 04, 06, 07, 025, 050, 075). Acest fapt dovedeşte patogenitatea specifică

a unor serotipuri de colibacili pentru tractul urinifer sau, mai probabil, reflectă distribuţia lor în flora normală colică, deoarece prevalenţa unui anumit serotip de Esch. coli în infecţiile tractului urinifer este similară cu prevalenţa lui în fecalele subiecţilor martor neinfectaţi (35), iar suşa răspunzătoare pentru o infecţie este de obicei serotipul predominant din fecalele pacientului (70). Pentru a se admite că un anumit colibacil izolat din urină este agentul cauzal al bacteriuriei şi nu rezultatul unei contaminări a urinii în timpul recoltării, germenul trebuie să fie prezent în urină în număr de peste 10^5/ml — bacteriurie semnificativă (25). Conceptul bacteriuriei semnificative se referă doar la probe recoltate de la pacienţii asimptomatici infectaţi cu bacili gram negativi; limitele de confidenţă ale bacteriilor viabile în cazul pacienţilor cu bacteriurii simptomatice şi/sau cu alte microorganisme decît bacilii gram negativi sînt desigur diferite (76).

În infecţiile urinare complicate, în cele recidivante, mai ales cînd există anomalii structurale ale căilor urinifere, la cei care au fost supuşi unor cure de antibiotice repetate şi mult mai rar în primoinfecţii se izolează alţi germeni patogeni, mai ales bacili gram negativi, în special din grupul proteus (mirabilis, dar şi vulgaris, rettgeri, morgani, providencia), precum şi din grupul Klebsiella (forme înrudite — enterobacter, serratia), pseudomonas aeruginoasa etc. şi mult mai rar coci gram pozitivi (streptococul D şi B, stafilococul auriu şi stafilococul alb coagulaznegativ etc.). Se notează şi unele particularităţi, enterococii fiind prezenţi mai ales la diabetici şi la cei cu tumori, stafilococii albi şi epidermidis în anumite cistite acute, stafilococul auriu, provenit de obicei dintr-un focar septic primar, determină infecţii hematogene cu caracter supurativ (pielonefrite, flegmon perinefritic etc.) şi numai rareori este cauza unor infecţii canaliculare. Din urina pacienţilor cu infecţii urinare s-au mai izolat diverşi fungi şi levuri, mai ales de la diabetici şi de la cei care au primit tratamente repetate cu antibiotice cu spectru larg, iar recent s-a sugerat şi participarea unor virusuri — adenovirusul în cistita hemoragică.

Cercetările recente au evidenţiat creşterea rapidă a infecţiilor plurimicrobiene ale tractului urinifer, atingînd pînă la 1/3 din total, obişnuit cu 2 specii diferite şi mai rar cu 2 serotipuri ale aceluiaşi germen, iar în anumite circumstanţe speciale (cateterism vezical permanent, nefrostomie, pielonefrită cronică evoluată) s-au evidenţiat chiar infecţii cu 3 germeni (0,7% din cazuri). În practică este prezent întotdeauna unul din următorii germeni: proteus, piocianic, stafilococ auriu. De asemenea la pacienţii care au fost internaţi în spital pentru diverse afecţiuni şi au primit variate tratamente antibiotice se produc infecţii ale căilor urinifere cu microorganisme neobişnuite — floră de spital —, provenite din flora intestinală a pacientului şi creiind probleme grele terapeutice, deoarece de obicei aceşti germeni sînt puţin sensibili la antibioticele obişnuite. O tendinţă asemănătoare s-a constatat la bătrîni.

Căile de infecţie a tractului urinifer

Căile de infecţie a tractului urinifer sînt cea ascendentă, cea mai frecventă, cea descendentă (hematogenă), probabil rară, şi cea limfatică încă insuficient studiată.

Calea ascendentă este considerată actualmente drept cea mai importantă, cele mai multe infecţii ale tractului urinifer fiind datorate unor germeni originari din intestin, care, colonizînd obişnuit perineul şi uretra anterioară, pot ajunge în anumite condiţii să infecteze şi vezica. Obişnuit la nivelul joncţiunii cutaneo-mucoase vulvare, a labiilor şi vestibulului vaginal la

femeie şi în şanţul balano-prepuţial la bărbat se găseşte o abundentă floră microbiană saprofită, constituită mai ales din germeni gram pozitivi (corynebacterium, lactobacili, stafilococi coagulaznegativi, enterococi etc.) şi mai rar enterobacterii, această floră colonizînd la ambele sexe şi uretra anterioară. Culturile efectuate din meatul urinar şi primul cm al ureterei au izolat la femei în 82% corynebacterium, în 77% stafilococi şi în 18% colibacili, culturile recoltate din uretră la 1,5 cm de meat arată o scădere la 42%, 32% şi 4%, iar la 3 cm de meat la 34%, 28% şi 2%. La cei cu infecţii ale tractului urinifer se produce o modificare calitativă, permanentă sau ciclică, a florei perineale prin predominanţa germenilor gram negativi (enterobacterii, proteus) de origine intestinală, aceşti germeni colonizînd şi uretra. Colonizarea uretrei este uneori intermitentă şi constă doar într-un număr redus de germeni, alteori este permanentă, realizînd un adevărat film bacterian în 1/3 inferioară a uretrei (26). La cei cu infecţii urinare recidivante prelevările din uretră (în apropierea colului vezical) au fost pozitive în 75% din cazuri, proporţia germenilor patogeni fiind de 55%. Nu se cunosc factorii care explică aceste modificări, dar au fost incriminate la femei secreţii vaginale, modificările endocrine (în special estrogenii), condiţiile igienice, îmbrăcămintea inadecvată etc.

S-au adus dovezi convingătoare atît la adulţi cît şi la copii că bacteriuria este precedată de colonizarea zonei periuretrale de către germenul infectant. S-a evidenţiat o bună corelaţie între suşele de Esch. coli izolate din vagin şi flora fecală, pe de o parte, şi cele din tractul urinifer, pe de altă parte (35) şi la cei mai mulţi pacienţi simptomele infecţiei segmentului superior al arborelui urinar (pielonefrită) au fost precedate de simptome ale segmentelor inferioare (cistită).

Predominanţa căii ascendente ar explica raritatea infecţiilor tractului urinifer la bărbaţi în lipsa factorilor favorizanţi (a se vedea mai departe), uretra bărbatului fiind mai lungă, sterilă în cele 2/3 proximale şi apărată şi de secreţiile prostatice; în schimb, uretra scurtă, frecvent nesterilă, traumele locale legate de actul sexual — „cistita lunii de miere" — ar explica frecvenţa ridicată a infecţiilor urinare la femei. Probabil că un rol important în propagarea infecţiei la vezică la femei deţine refluxul uretro-vezical care survine la finele micţiunii sau la întreruperea ei bruscă, precum şi cu ocazia eforturilor (tuse, strănut etc.), cînd mici cantităţi de urină din cele 2/3 posterioare ale uretrei antrenează germeni în vezică. Microorganismele mobile ajung din vezică în ureter datorită refluxului vezico-ureteral şi apoi urcă în segmentele superioare al tractului urinifer prin coloana de urină, favorizate de modificările dinamice ureterale (a se vedea mai departe). Este posibil ca microorganismele patogene să fie transportate ascendent şi prin limfaticele din straturile superficiale ale ureterului, ca urmare a stimulării fluxului limfatic normal în timpul micţiunii şi al defecaţiei, dar această posibilitate nu a fost încă dovedită.

Leziunile iniţiale în infecţiile ascendente sînt localizate la nivelul bazinetului. Uneori de altfel pielita poate rămîne singura manifestare a infecţiei, dar obişnuit infecţia se extinde de la bazinet şi calicii cuprinzînd parenchimul renal şi producînd obişnuit zone circumscrise de inflamaţie. În infecţiile moderate sau uşoare leziunile sînt dispuse în mod caracteristic perihilar, iar în cazul unor leziuni mai întinse, ca în infecţiile grave cu proteus, s-a sugerat intervenţia concomitentă şi a unei bacteriemii, fapt dovedit experimental.

Calea descendentă (hematogenă) a fost considerată în trecut drept calea principală de infectare a tractului

urinifer, admiţîndu-se că germenii din diverse focare septice (orofaringe şi mai ales tub digestiv) ar provoca diseminări hematogene cu localizări secundare renale — rinichiul fiind mai vulnerabil din cauza irigaţiei sale foarte bogate — iar căile urinifere ar fi însămînţate din focarele septice renale. Această ipoteză a constituit baza noţiunii de sindrom enterorenal. Dar bacteriemia a fost foarte rare ori evidenţiată şi, chiar atunci cînd infecţiile urinare renale sau prostatice sînt însoţite de bacteriemii trecătoare, acestea sînt consecinţe şi nu cauze ale infecţiei tractului urinifer. Pentru a putea rezista mecanismelor celulare şi umorale sanguine, în timpul etapei bacteriemice, germenii respectivi ar trebui să posede un echipament complex de apărare pe care îl au numai unele microorganisme izolate din urina celor cu infecţii ale tractului urinifer (Esch. coli şi proteus). Cercetările experimentale au dovedit că injectarea intravenos sau subcutanat de puroi este numai rareori urmată de infecţia parenchimului renal şi apoi a urinilor, dacă nu există un obstacol pe căile excretoare, sau nu s-a provocat înainte în traumatism renal. De altfel injectarea intravenos de colibacili determină în 75% din cazuri o pielonefrită dacă s-a legat ureterul respectiv, dar nu lezează rinichiul controlateral.

Actualmente se admite că doar aproximativ 10% din infecţiile urinare sînt produse pe cale hematogenă, în majoritatea cazurilor localizarea renală fiind consecinţa unei bacteriemii stafilococice cu punct de plecare într-un focar septic primar (osteomielită, endocardite, furuncule sau carbuncule etc.); de asemenea calea hematogenă de infecţie a căilor excretoare este admisă şi pentru bacilul tuberculos şi fungi. Nu s-au adus încă dovezi că şi germenii gram negativi ar putea provoca infecţii renale consecutive bacteriemiilor ocazionale la subiecţi sănătoşi, iar infecţiile cu colibacil au fost observate numai în cazurile în care existau leziuni nete intestinale. De altfel leziunile parenchimatoase produse pe cale hematogenă (renale sau prostatice) diferă de cele ascendente, avînd un caracter supurativ (pielonefrită acută, eventual flegmon perinefretic, prostatită acută), iar bacteriuria, cînd există, este consecinţa deschiderii unei leziuni parenchimatoase abcedate în căile urinifere. Obişnuit calea hematogenă este deci extrem de rară, excepţie făcînd nou-născuţii şi pacienţii extrem de debilitaţi.

Calea limfatică preconizată pe baza constatării că inocularea Esch. coli în ganglionii mezenterici la iepure este urmată de o pielonefrită acută, rămîne foarte controversată. Existenţa unor conexiuni limfatice directe între colonul drept şi rinichiul drept şi între uter şi căile urinifere ar putea favoriza apariţia unor infecţii urinare cu germeni proveniţi din colon sau uter, dar frecvenţa acestei căi este discutabilă. În schimb, se recunoaşte posibilitatea ascensiunii infecţiei pe calea limfaticelor periureterale din segmentele inferioare spre cele superioare ale tractului urinifer.

Patogenia infecţilor căilor urinifere

Patogenia infecţiilor căilor urinifere a fost studiată mai recent experimental şi clinic, obţinîndu-se o serie de date deosebit de interesante. Pătrunderea germenilor patogeni în tractul urinifer — proces foarte frecvent mai ales la femei — nu este urmată obligator de instalarea unei infecţii urinare, din cauza intervenţiei mecanismelor de apărare, locale şi sistemice, extrem de prompte şi eficiente , a diluţiei şi apoi a eliminării germenilor prin micţiune. De aceea bacteriuria poate fi doar expresia unei colonizări temporare fără infecţie şi multe infecţii vezicale sînt autolimitate (a se vedea „Bacteriuria asimptomatică"). Dovada este adusă

de cercetările care au arătat că introducerea de germeni patogeni în vezica unor oameni sănătoşi este urmată de dispariţia lor în 48 de ore, fără a se produce cistită. Contaminarea vezicală cu germeni patogeni este urmată sau nu de infecţia căilor urinifere în funcţie de corelaţiile dintre microorganisme şi rezistenţa organismului. Pentru a se produce o infecţie urinară este necesară o invazie masivă a vezicii cu germeni cu patogenitate ridicată, care pot supravieţui şi se pot înmulţi în mediul urinar şi care pot rezista la fagocitoză şi acţiunile bactericide locale. Aceste diverse condiţii sînt îndeplinite cel mai bine de diversele suşe patogene de Esch. coli, explicînd prevalenţa acestui microorganism în infecţiile căilor urinifere. Dar pentru ca germenii, chiar şi cei cu patogenitate foarte ridicată, să poată produce infecţii urinare este necesară prezenţa unor factori favorizanţi sau de risc, care scad sau abolesc mecanismele de apărare menţionate anterior. Dintre aceşti factori menţionăm:

— Staza urinară consecutivă unui obstacol care jenează scurgerea liberă a urinii (stenoze, calculi, tumori etc.), sau împiedică evacuarea completă a vezicii (tumori prostatice, contractura colului vezical, stricturi uretrale etc.) reprezintă factorul predispozant cel mai important al infecţiei urinare (a se vedea „Obstrucţiile tractului urinifer"). Mecanismele prin care staza urinară favorizează infecţia nu sînt încă lămurite, dar probabil ca diminuarea capacităţilor de apărare ale mucoasei vezicale să fie consecinţa şi a presiunii crescute exercitată de urina stagnată asupra pereţilor vezicii; de asemenea apare probabil că şi cateterismele repetate, adeseori necesitate de staza urinară, contribuie la infectarea vezicii. Uneori este vorba doar de anomalii minore ale tractului urinifer, ca de exemplu stenoza juxtameatică uretrală la femei, care, deşi nu constitue un obstacol în scurgerea urinii în timpul micţiunii, provoacă diskinezii, favorizînd apariţia de turbulenţe;

— Calculoza urinară, uneori cauză a stazei, alteori consecinţa ei, predispune de asemenea la infecţii urinare prin leziunile mucoasei pe care le produce, precum şi prin faptul că reprezintă un bun sediu pentru germeni pe care îi protejează faţă de mecanismele de apărare; de aceea prezenţa calculilor în căile urinifere îngreunează foarte mult tratamentul infecţiilor urinare;

— Tulburările vezicale neurogene (vezica neurogenă), însoţite de retenţie sau incontinenţă urinară, se însoţesc frecvent de infecţii vezicale (a se vedea „Tulburările micţionale neurogene"), atît ca urmare a cateterismelor repetate sau a introducerii unui cateter *à demeure*, cît şi consecutiv eliminărilor urinare crescute de săruri minerale şi formării de calculi, consecinţe ale demineralizărilor osoase din cauza imobilizării prelungite;

— Cateterismele şi oricare alte manevre genitourinare predispun la infecţii ale tractului urinar, riscul fiind mai mare atunci cînd pacientul prezintă malformaţii congenitale ale căilor urinifere şi mai ales atunci cînd aceste manevre trebuie repetate. Orice instrument introdus prin uretră contamineazā vezica şi, prin traumele mecanice pe care le produce, iniţiază focarul de infecţie. Cateterizarea unică la un pacient ambulator are un risc de infecţie urinară de 1—3%, iar la pacienţii spitalizaţi şi la gravide riscul creşte la 10—15% (68). Sursa majoră de infecţie sînt cateterele *à demeure* care după 24 de ore de drenaj în sistem închis sînt urmare de bacteriurie la 50% din pacienţi şi după 4 zile la 95%, iar în drenajul în sistem închis instalarea infecţiei este amînată, dar nu prevenită, după 10 zile 50% din pacienţi prezentînd infecţia căilor urinifere, iar după un timp mai îndelungat infecţia fiind constantă (68);

— Diabetul zaharat se admite obișnuit că favorizează producerea pielonefritelor și a infecțiilor căilor urinifere, care sînt de 5 ori mai frecvente la diabetici decît la populația nediabetică, probabil din cauza scăderii eficienței mecanismelor de apărare. La diabetici infecțiile, inclusiv cele ale tractului urinifer, agravează rapid tulburările metabolice, putînd precipita apariția decompensării și acidocetoza și în același timp au o evoluție locală mai severă, putînd determina chiar necroză papilară acută. Diabeticii prezintă de asemenea leziuni glomerulovasculare — glomeruloscleroza intercapilară Kimmelstiel-Wilson — și o neuropatie care poate produce alterări ale dinamicii vezicale și de aceea o infecție urinară la un diabetic este întotdeauna o complicație redutabilă;

— Refluxul vezico-ureteral important favorizează ascensiunea infecțiilor vezicale și recidivele infecțiilor urinare, reprezentînd o cauză frecventă a pielonefritelor și a rinichiului cicatriceal mai ales la copii (a se vedea „Refluxul vezico-ureteral"). Refluxul urinii din vezică în uretere a fost evidențiat la 18% din pacienții cu leziuni medulare și este prezent constant la cei cu ureter dublu. Cercetările radiologice au evidențiat prezența de leziuni pielonefritice la aproximativ 50% din cei cu reflux vezico-ureteral și prezența refluxului vezico-ureteral la 68% din pacienții cu leziuni nefropielice (68). Refluxul vezico-ureteral poate afecta rinichiul prin simpla stază retrogradă, iar cînd se supraadaugă și o infecție leziunile renale se instalează mai precoce și sînt mai grave. De cele mai multe ori refluxul vezico-ureteral ușor se ameliorează pe măsura avansării în vîrstă, sau ca urmare a chimioterapiei prelungite, dar în cazul unui reflux puternic leziunile renale se agravează progresiv, necesitînd corectarea chirurgicală;

— Traumele renale mecanice predispun la infecții prin producerea unor zone mici de infarctizare sau prin hidronefroză intrarenală; de asemenea anumite afecțiuni sau condiții care lezează rinichii (necrozele tubulare acute, sindroamele nefrotice, glomerulonefritele, colagenozele, ateroscleroza, hipokaliemia, insuficiențele renale cronice de orice cauză etc.) ar favoriza producerea pielonefritelor, poate ca urmare a cateterismelor sau a altor manevre urologice efectuate în scopul precizării diagnosticului, deși frecvența infecțiilor urinare în nefropatii este crescută și în lipsa acestor manevre iatrogenice. Infecțiile tractului urinifer constituie complicația clasică a celor care au primit un transplant renal, fiind favorizate de factori medicali (corticoterapia, imunosupresia) și chirurgicali (stenoza anastomozei ureterale, reflux etc.);

— Hipertensiunile arteriale se complică frecvent cu pielonefrite cronice și, la rîndul lor, pielonefritele cronice reprezintă una din cauzele principale ale hipertensiunilor. La pacientele cu bacteriurie s-a dovedit că tensiunea arterială este mai ridicată comparativ cu media pacientelor fără bacteriurie, iar un studiu mai îndelungat a arătat că frecvența bacteriuriei este mai mare la hipertensivi decît la martorii normostensivi. Nu se cunosc încă mecanismele prin care hipertensiunea favorizează producerea pielonefritelor și/sau a bacteriuriilor, dar s-au incriminat leziunile renale, deficitul de K^+ etc.

Factorii de risc menționați deschid calea infecției uneori direct, prin lezarea mucoasei vezicale (ulcerații produse de un cateter *à demeure*, de suprafața neregulată a unui calcul vezical, de un neoplasm exofitic vezical etc.), de cele mai multe ori indirect, ca urmare a unor episoade ischemice vezicale determinate de supradistensia sau de hiperpresiunea vezicală. La fetițe cauza cea mai frecventă a cistitie și pielonefritei este controlul declanșării micțiunii prin activitatea musculaturii striate periuretrale din cauza

dezvoltării întîrziate a controlului contracției detrusorului (52). Atunci cînd vezica s-a umplut pînă la nivelul capacității fiziologice și fetița nu poate urina din diverse motive, contracția detrusorului provoacă creșteri ale presiunii intravezicale de 100—250 cm apă (în timp ce în micțiunea normală presiunea crește doar la 15—40 cm apă), avînd ca rezultat distensia și ischemia vezicală, reflux vezico-ureteral, stază ureterală retrogradă și infecție propagată pînă la rinichi (pielonefrită). La adulți, în cazul unor obstacole uretrale (contractura colului vezical, tumori benigne sau maligne ale prostatei, valve uretrale posterioare — la băieți —, stricturi uretrale etc.), au loc modificări similare, deoarece, mecanismele de control al micțiunii fiind normale, cînd începe micțiunea voluntară detrusorul se contractă mai puternic pentru a putea învinge obstacolul, dar mare parte din energie se consumă producînd creșterea tensiunii musculare și a presiunii intravezicale. În aceste condiții contracția detrusorului, mai mult izometrică decît izotonică, determină o puternică ischemie vezicală, favorizînd instalarea infecției.

Supradistensia vezicală, ca urmare a inhibiției voluntare a urinării, reprezintă probabil cauza cea mai frecventă a infecțiilor urinare recurente la femeile adulte, deși mai rar este prezentă și la fete și bărbați. De altfel urinarea rară este și cauza principală a majorității vezicilor atone, decompensate, cu retenție urinară parțială sau totală descrise la femei (52).

Dezvoltarea infecției vezicale poate fi concepută teoretic a evolua în 2 etape succesive, în prima producîndu-se contaminarea urinii din vezică cu germeni, introduși de anumite manevre iatrogene sau pătrunși ca urmare a refluxului uretro-vezical, iar în cea de a doua etapă apărînd leziunile parietale (cistita). Uneori prezența germenilor în mari cantități în urina vezicală poate să nu provoace manifestări clinice (a se vedea „Bacteriuriile asimptomatice), dar nu se poate elimina existența unei participări parietale.

Colonizarea vezicii, proces de importanță fundamentală în cadrul infecției căilor urinifere, este uneori izolată și terminală, alteori este doar o etapă intermediară în propagarea ascendentă a infecției. De aceea simptomatologia dominantă este uneori cea vezicală, lipsind manifestările infecției căilor excretoare superioare, alteori etapa vezicală precede cu cîteva ore instalarea manifestărilor pielonefritei și, în sfîrșit, alteori etapa vezicală este scurtă și puțin zgomotoasă și infecția pielorenală pare a fi primară. Apariția cistitei este deci inconstantă dar, cînd se instalează, reprezintă un pericol de permanentizare a infecției, iar cînd evoluează spre vindecare spontană sau ca urmare a tratamentului provoacă o fragilitate durabilă, facilitînd apariția recidivelor.

Ascensiunea infecției din vezică în segmentele superioare ale tractului urinifer s-a presupus că necesită existența unui reflux vezico-ureteral, deoarece s-a demonstrat experimental că ligatura unui ureter protejează rinichiul respectiv de extensia unei infecții vezicale (84). Dacă la nou-născuți refluxul vezico-ureteral este întîlnit destul de frecvent, fiind datorat imaturității ureterului, care nu a căpătat încă oblicitatea normală în segmentul intravezical ce împiedică refluxul, dovada fiind faptul că după cîteva luni de viață dispar spontan atît refluxul cît și infecția urinară, în schimb, la adult refluxul vezico-ureteral este întotdeauna patologic. Infecția ascendentă a ureterului nu necesită însă prezența unui reflux patologic, deoarece există un reflux minim, intermitent, fiziologic, martor al unei asinergii accidentale în timpul contracțiilor vezicale. De altfel debitul ureteral fiind slab în timpul deschiderii normale a meatului ureteral pot trece din vezică în

ureter anumite particule libere, fără a necesita prezența refluxului.

Ascensiunea infecției din vezică spre rinichi este favorizată de alterările dinamicii ureterale produse de germenii și/sau toxinele lor. Astfel s-a arătat că injectarea retrogradă în ureter de colibacili sau endotoxine produce imediat suprimarea activității motorii timp de 15—20 minute, iar injectarea intraaortică este urmată de stimularea motricității ureterale. diferența fiind probabil consecința acțiunii diferite a endotoxinelor asupra vascularizației (82). Aceste rezultate dovedesc că motricitatea ureterală este alterată de către *Esch. coli* și endotoxine prin acțiunea directă, încă înainte de a se fi instalat infecția propriu-zisă. Pe segmente de ureter *in vitro* s-a putut stabili o corelație între concentrația de bacterii și inhibiția contractilității, pentru inițierea scăderii progresive a frecvenței și amplitudinii contracțiilor fiind necesară o concentrație de germeni patogeni de 5×10^{-9}/ml, iar încetarea totală a contractilității fiind obținută cu concentrații de 10^{-6} germeni/ml (44). S-a evidențiat de asemenea importanța timpului de generare a germenilor, arătîndu-se că sușele nepatogene de candida, cu creștere lentă, aproape nu influențează contractilitatea ureterală, în timp ce sușele cu creștere rapidă inhibă contractilitatea doar după 90 minute, iar colibacilul și proteus, germeni cu creștere rapidă, influențează contractilitatea ureterului mai repede decît pseudomonas și proteus morgani care cresc lent (44).

În cazul unor infecții importante germenii cauzali produc alterări structurale ale pereților ureterali, variabile în funcție de germen, prezente în infecțiile cronice și ducînd la constituirea megaureterului. Astfel pseudomonas produce un răspuns inflamator localizat, dar alterează profund structura și funcția musculaturii netede ureterale, abolind peristaltismul, proteus mirabilis provoacă ulcerații superficiale ale mucoasei și o reacție inflamatorie puternică a întregului perete ureteral, dar nu paralizează ureterul, iar colibacilul sau endotoxinele induc aceleași reacții piogene ca și proteus, dar alterează și peristaltismul, care devine deficient și neregulat sau chiar dispare. Cele mai multe antibiotice *in vitro* s-a dovedit că exercită asupra dinamicii ureterale efecte inhibitoare totale sau parțiale la concentrații care sînt atinse în cursul tratamentelor curente (82).

Infecția urinară, favorizată de alterările morfofuncționale ureterale, se extinde rapid ascendent cuprinzînd basinetul, calicele și rinichii. Cercetările clinice și experimentale au evidențiat în cazul infecțiilor urinare ascendente prezența de leziuni, variabile de la o simplă pielită pînă la pielonefrite grave necrozante. Dovada progresiunii de la pielită la pielonefrită s-a făcut șobolani, pe la care infecția retrogradă cu Klebsiella determină în primele 6 săptămîni o pielită ușoară și numai după 6—12 săptămîni se dezvoltă leziunile caracteristice renale medulare și corticale. Constatări similare au fost făcute și la șoareci după injectare de colibacili.

Infecțiile ascendente renale încep de la nivelul zonei medulare, care se apără mai slab, în special față de germenii gram negativi, din cauza hiperosmolalității consecutivă mecanismului contracurent, a irigației mai reduse comparativ cu cea a corticalei și a amoniogenezei, care întîrzie migrare a polimorfonuclearelor și fagocitoza și distruge complementul (C_4). Infecția se extinde apoi direct de la medulară la corticala adiacentă constituind focare de inflamație acută, bine delimitate, în absența obstrucției, de parenchimul renal normal din vecinătate. Zonele infectate se vindecă apoi prin constituirea unor cicatrice care conferă suprafeței rinichiului pionefritic aspectul „ciupit“. În schimb, atunci cînd există obstrucție infecția renală nu

mai este delimitată, ci cuprinde întreg rinichiul pe care îl poate transforma în final într-o pungă cu puroi — pionefroză.

Pielonefrita acută se manifestă de cele mai multe ori prin asocierea simptomatologiei infecţiei tractului urinifer superior (dureri loombare surde, uneori cu caracter colicativ, rinichi măriţi de volum, sensibili etc.) cu cea a infecţiei segmentului vezical (disurie, polakiurie, nicturie etc.) şi cu manifestări generale ale infecţiei (febră, frisoane, transpiraţii, vărsături, dureri abdominale, alterări ale stării generale etc.). Uneori sînt prezente numai semnele generale şi lipsesc semnele de localizare a infecţiei creiînd dificultăţi de diagnostic. În asemenea cazuri de mare utilitate sînt examenele citobacteriologice urinare care evidenţiază o bacteriurie semnificativă, cu leucociturie pînă la piurie, cilindri leucocitari şi hematici, proteinurie sub 5g/24 ore. Examenele radiologice, în afară de întîrzierea vizualizării renale din cauza alterărilor interstiţiale şi tubulare, evidenţiază o hidroureteronefroză consecutivă inhibiţiei aproape totale a motilităţii calicelor, basinetului şi ureterului. Studiile manometrice arată uneori contracţii ureterale neregulate şi cu amplitudine redusă, iar alteori absenţa oricărei activităţi contractile. Alterarea renală în pielonefrita acută se manifestă prin diminuarea capacităţii de concentrare şi scăderea uşoară a RFG. La gravidele cu bacteriurii asimptomatice urina nu poate fi concentrată peste 700 mOsm/kg, iar în cazul unor bacteriurii simptomatice capacitatea de concentrare scăzută de partea rinichiului infectat este corelată cu amploarea bacteriuriei. Defectul de concentrare este reversibil prin tratamentul infecţiei, dovadă că este o tulburare funcţională datorată endotoxinei care provoacă vasodilataţie medulară şi spălarea gradientului de concentraţie, sau inhibă sistemele de transport activ tubular care menţin gradientul de concentraţie renal.

În lipsa obstrucţiei, tulburările generale şi renale obişnuit dispar după cîteva zile, ca urmare a tratamentului, dar şi fără tratament, deoarece simptomatologia pielonefritei acute este datorată în mare parte endotoxinelor şi după expuneri repetate la endotoxine se instalează toleranţa. Dispariţia simptomelor nu înseamnă că infecţia s-a vindecat, eradicarea infecţiei putînd fi afirmată numai după controale bacteriologice negative la 2—3 săptămîni şi la 3 luni după terminarea tratamentului.

Reşutele apar precoce după terminarea tratamentului şi se datorează aceluiaşi, germen dovadă a unui tratament incomplet sau neadecvat. Dar reşutele mai pot apare şi consecutiv unor obstrucţii mecanice (calculoză renală sau hipertrofie de prostată), iar la bărbaţi ca urmare a unor prostatite cronice.

Repetarea episoadelor acute de pielonefrită este consecinţa fie a tratamentului incorect fie al existenţei unor alterări ale căilor excretoare (obstrucţii, diverticuli vezicali, reflux vezicoureteral, adenom de prostată etc.). Uneori evoluţia spre cronicitate se face insidios, deoarece episoadele acute sînt asimptomatice sau cu simptomatologie renală.

Pielonefrita cronică este o afecţiune complexă, asimetrică — leziunile fiind inegale la cei doi rinichi —, cu evoluţie atipică, neregulată, caracterizată prin alternanţe de latenţă şi activitate. La aproximativ 1/3 din pacienţi nu se pot evidenţia în antecedente episoade acute de pielonefrită, boala fiind descoperită cu ocazia unei analize de urină anormale, a găsirii unei valori ridicate a ureei plasmatice, a instalării unei hipertensiuni arteriale, a unei insuficienţe renale cronice, sau a unor alterări ale stării generale (tulburări dispeptice, anemie etc.), uneori fără manifestări renale şi/sau vezicale.

Germenii care se cultivă din urină sînt aproape exclusiv bacili gram negativi şi anume: Esch. coli, Klebsiella, enterobacter, proteus (mirabilis, vulgaris, rettgeri, morgani), pseudomonas. La început primează germenii din capul listei, dar după cure repetate de antibiotice se ajunge progresiv la germenii de la capătul listei (proteus şi pseudomonas) extrem de greu de eradicat, mai ales dacă există şi anomalii structurale ale tractului urinifer. La pacienţii spitalizaţi, la cei care stau la pat şi la cei care au suferit explorări instrumentale, infecţia este de la început cu enterobacter, proteus sau pseudomonas. Infecţia, necroza şi cicatrizarea care au loc în rinichii cu pielonefrită cronică, determină neregularităţile de la suprafaţa renală, diminuarea volumului renal şi modificările sistemului colector, unele părţi fiind dilatate (calicele), altele strîmtate (infundibulele). Explorările funcţionale renale arată o scădere a capacităţii de concentrare, disproporţionată încă din stadii precoce de evoluţie, înainte de a fi apărut modificări ale RFG şi, apoi, scăderi mai mari comparativ cu cele ale RFG.

Patogenia pielonefritei cronice este încă nelămurită. S-au adus o serie de dovezi că pielonefrita cronică ar fi rezultatul unor infecţii urinare produse în copilărie şi asociate obişnuit cu reflux vezico-ureteral. Refluxul, pe lîngă faptul că facilitează ascensiunea germenilor spre rinichi şi furnizează un rezidiu de urină în care germenii pot creşte, produce şi leziuni renale prin presiunea retrogradă pe care o provoacă, iar dacă se ţine seamă de frecvenţa ridicată a refluxului la copiii cu infecţii simptomatice sau asimptomatice ale tractului urinifer (30—50%) se poate presupune că, cel puţin la copii, refluxul deţine un rol important în patogenia leziunilor cicatriceale renale pielonefritice. Frecvent însă din urina şi rinichii pacienţilor cu pielonefrită cronică nu se izolează germeni viabili, de aceea s-a emis ipoteza că germenii sînt necesari doar pentru a iniţia producerea pielonefritei, care ulterior evoluează şi în absenţa agentului cauzal. S-au propus o serie de mecanisme ipotetice care ar asigura această progresiune a bolii. Unii autori au incriminat refluxul vezico-ureteral, care s-a dovedit că şi în lipsa infecţiei poate leza rinichii, alţi autori susţin că leziunile cicatrizate renale rămase după episoade acute infecţioase provoacă obstrucţia căilor excretoare şi leziuni progresive parenchimatoase, alţii atribuie ischemiei consecutivă endarteritei inflamatorii sau trombozei capilarelor şi venulelor producerea cicatricelor parenchimatoase şi, în sfîrşit, alţii consideră că un rol important ar deţine diverse variante de germeni (protoplaşti, sferoplaşti, forme L) izolaţi din urina şi rinichii pacienţilor cu pielonefrite cronice. Mai recent s-a acordat o mare importanţă mecanismelor imunologice, evidenţiindu-se persistenţa antigenului bacterian la cei mai mulţi pacienţi cu pielonefrită „abacteriană", dovadă a unei infecţii anterioare asimptomatice care a iniţiat afecţiunea, a cărei progresie a fost continuată sub influenţa antigenului persistent. Cercetările experimentale au sugerat intervenţia unor mecanisme autoimune. Astfel s-a constatat că după injectarea de endotoxină apar leziuni care au fost atribuite nu numai endotoxinelor dar şi anticorpilor antiendotoxinici, deoarece endotoxina şi ţesutul renal ar poseda un antigen comun. Imunizarea prealabilă unei infecţii retrograde cu pseudomonas nu numai că nu protejează, dar agravează leziunile renale cronice. Pe şobolani în parabioză s-a dovedit că la parabiontul izolog se produc leziuni histologice similare celor ale celuilalt parabiont, care prezenta o pielonefrită enterococică cronică, transferul apărînd şi după ce germenul cauzal a fost înlăturat prin antibioterapie. Dar în sînge nu s-au putut evidenţia anticorpi antirinichi,

iar limfocitele de la şobolanii cu pielonefrită enterococică nu se transformă sub influenţa antigenului renal.

Bacteriuriile asimptomatice sînt descoperite întîmplător cu ocazia unor investigaţii efectuate pentru alte suferinţe şi sînt caracterizate prin bacteriurii semnificative, depăşind deci 10^{-5} bacterii/ml, neînsoţite de manifestări clinice, iar în antecedente se pot găsi uneori unele simptome nespecifice care ar putea fi datorate unei infecţii urinare. De cele mai multe ori bacteriuriile asimptomatice sînt prezente la femei, în special la gravide, iar la bărbaţi aproape întotdeauna sînt decelate la cei cu afecţiuni prostatice sau cu uropatie obstructivă.

Bacteriuriile asimptomatice constituie de fapt un grup neomogen de condiţii, diferite ca prognostic, risc şi tratament. La aproximativ 5% din femeile adulte se găsesc bacteriurii asimptomatice. Unele prezintă colonizări vezicale temporare, cu durată de cîteva zile sau săptămîni, cu un anumit serotip de Esch. coli, neînsoţite de manifestări clinice şi urmărite în timp fără sechele. La un mare număr de femei (pînă la 20%) prin anamneză se descoperă simptome de cistită, care au dispărut fără tratament, unele din ele au avut fără îndoială o infecţie vezicală autolimitată, dar altele au avut un sindrom uretral acut legat de traume, vaginită, anticoncepţionale etc., fără bacteriurie, dar cu disurie şi polakiurie. În sfîrşit, alteori există o infecţie urinară continuă cu bacteriurie şi piurie, în care infecţia asimptomatică, iniţial localizată la vezică, se poate propaga ascendent şi să provoace pielonefrită; exemplul tipic este cel al gravidelor care pot prezenta o bacteriurie asimptomatică la începutul sarcinii, ca înainte sau imediat după naştere să facă în proporţie de 20—40% o infecţie urinară cu simptomatologie tipică. De aceea mulţi autori consideră că bacteriuria asimptomatică nu este o entitate distinctă, ci este obişnuit doar un stadiu în evoluţia infecţiei tractului urinifer, pacienţii putînd trece cu uşurinţă din stadiul de infecţie acută necomplicată în cel de bacteriurie asimptomatică, ce poate deveni persistentă (25). Mai recent s-a emis ipoteza că prezenţa sau absenţa simptomelor clinice în cazul infecţiilor căilor urinifere ar depinde de agentul cauzal. Astfel s-a demonstrat că la pacienţii cu infecţii urinare simptomatice există în 77% din cazuri o corelaţie între O-serotipul colibacilului izolat din urină şi fecale, în timp ce la pacienţii cu bacteriurile asimptomatică această corelaţie a fost demonstrată numai în 21% din cazuri (70). Această constatare dovedeşte că infecţiile simptomatice nu sînt precedate de o fază prelungită asimptomatică şi că manifestările clinice apar înainte ca flora intestinală să-şi fi modificat O-serotipul colibacilului, în timp ce în infecţiile asimptomatice flora fecală şi-a modificat tipul în momentul cînd este descoperită infecţia. De altfel la fetele cu infecţie urinară simptomatică s-a găsit un colibacil de tip *smooth* la 98% din pielonefrite şi la 94% din cistite, iar în cazul bacteriuriilor asimptomatice numai 55% din colibacili puteau fi tipizaţi. Pielonefritele şi cistitele acute erau datorate doar în 2 şi, respectiv, 6% unor suşe *rough*, în timp ce 45% din infecţiile asimptomatice se datorau acestor suşe. De la pacienţii cu infecţii urinare simptomatice s-au izolat germeni mai rezistenţi la efectele bactericide ale serului şi care injectaţi la iepuri au stimulat mai puternic sinteza de anticorpi, comparativ cu germenii izolaţi de la pacienţii cu infecţii asimptomatice (36). Aceste date evidenţiază existenţa de diferenţe între colibacilii care produc infecţii urinare simptomatice şi asimptomatice, selecţia suşelor R, probabil ca urmare a IgA produşi local în tractul urinifer, făcînd microorganismul mai puţin virulent.

Capacitatea bacteriilor de a adera la uroepiteliu poate fi un alt factor de patogenitate, împiedicînd spălarea germenilor. Această proprietate, între altele, este condiţionată şi de natura şi cantitatea polizaharidului capsular — antigenul K — al germenului cauzal. În cazul Esch. coli s-a dovedit că suşele care invadează parenchimul renal au mai mult antigen K decît cele care produc doar infecţii vezicale (31). Din aceste noi date reiese importanţa structurii de suprafaţă a agentului cauzal pentru evoluţia infecţiei căilor urinifere.

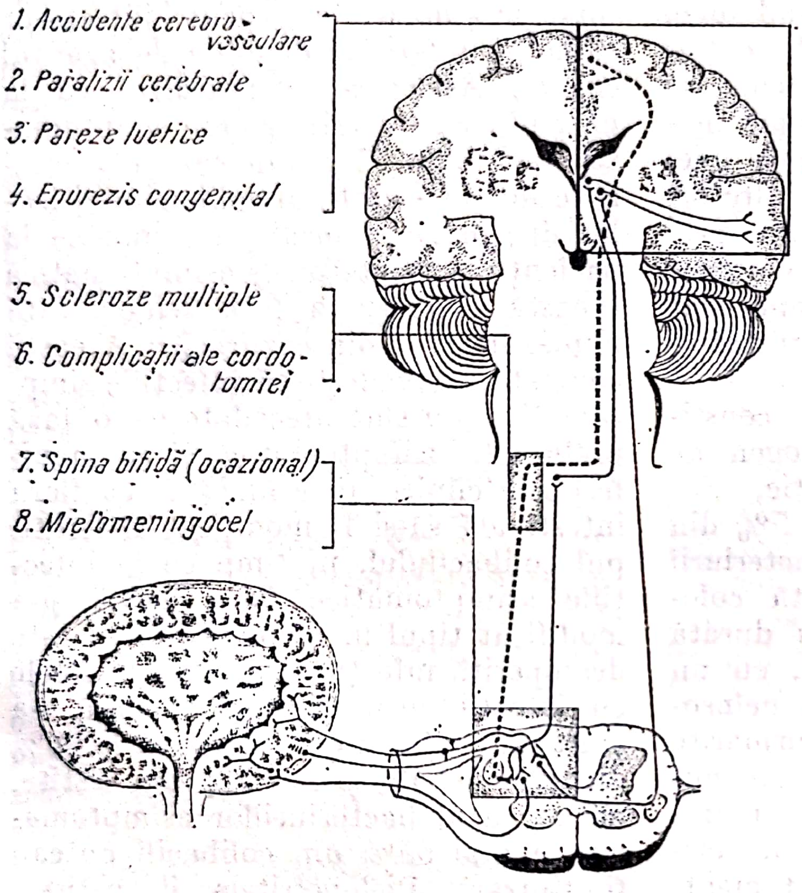


Fig. 75—Cauzele cele mai frecvente ale vezicii neurogene (după Lapides, 1977).

Tulburările micţionale neurogene

Leziuni de diverse etiologii, situate la niveluri diferite ale sistemului nervos central, pot produce variate tulburări, ale micţiunii, prin distrugerea unor segmente ale arcului reflex al micţiunii, sau prin suprimarea influenţelor facilitatoare şi inhibitoare care se exercită obişnuit de către formaţiunile nervoase supraspinale asupra centrilor nervoşi lombosacraţi. În clinică se utilizează termenul de *vezică neurogenă* pentru a desemna disfuncţiile vezico-sfincteriene instalate consecutiv unor leziuni nervoase acute sau cronice, periferice, centrale sau mixte (fig. 75).

S-au propus multiple clasificări ale tulburărilor micţionale neurogene bazate pe diverse criterii (etiopatogeni ce, clinice, morfologice, cistografice etc.). O clasificare utilă pentru clinician, fiind bazată pe mecanismele patogenetice, este cea care împarte tulburările micţionale neurogene în: sub-şi nucleare, supranucleare şi mixte.

Tulburările micţionale prin leziuni nucleare şi/sau subnucleare

Tulburările micţionale prin leziuni nucleare şi / sau **subnucleare** sînt consecinţa unor afecţiuni nervoase care afectează integritatea anatomică a arcului reflex al micţiunii, prin lezarea segmentului pelvin al principalilor nervi aferenţi şi eferenţi vezicosfincterieni, a rădăcinilor spinale anterioare şi posterioare, sau a centrilor sacrolombari ai micţiunii.

Cauzele mai frecvente ale acestor leziuni sînt: traumatismele vertebromedulare sau compresiile medulare sub segmentul D_{10}, tumorile sau traumatismele conului terminal sau ale cozii de cal, malformaţiile congenitale ale canalului vertebral lombosacrat (spi-

na bifida, meningocel etc), mielitele acute, siringomielia, poliomielita în stadiul acut sau cronic, hernia de disc lombară, polineuropatiile, radiculonevritele, poliradiculonevritele etc.

Întreruperea arcurilor aferent sau eferent și/sau lezarea centrilor sacrolombari ai micțiunii realizează sindromul denumit *vezică autonomă* (vezică neurogenă areflexă, vezică denervată sau descentralizată, disfuncție vezicală neurogenă internucleară), caracterizată prin absența contracțiilor eficiente ale detrusorului și alterări ale meca- nismului sfincterian care abolesc micțiunile reflexe și voluntare. Cistografia evidențiază contracții de mică amplitudine și ocazional contracții mari, avînd origine miogenă sau în ganglionii intramurali. Vezica autonomă este inițial flască și destinsă, cu capacitate mare și incontinență adevărată, totală, mai mult sau mai puțin continuă, din cauza paraliziei sistemului sfincterian și a hipoesteziei uretrale. Uneori hipotonia sfincteriană este intermitentă și urina se scurge cu picătura, fără a exista distensie vezicală, alteori detrusorul este hipoton și sfincterul hiperton și ca urmare se instalează o incontinență prin regurgitare și, în sfîrșit, alteori există o paralizie parțială a sfincterului striat și a musculaturii perineale (falsă incontinență). Cu timpul vezica devine activă, pereții vezicali se hipertrofiază, apar unde multiple de contracție, unele mai puternice deschid chiar sfincterul, eliminînd cîteva picături de urină, dar sînt insuficiente

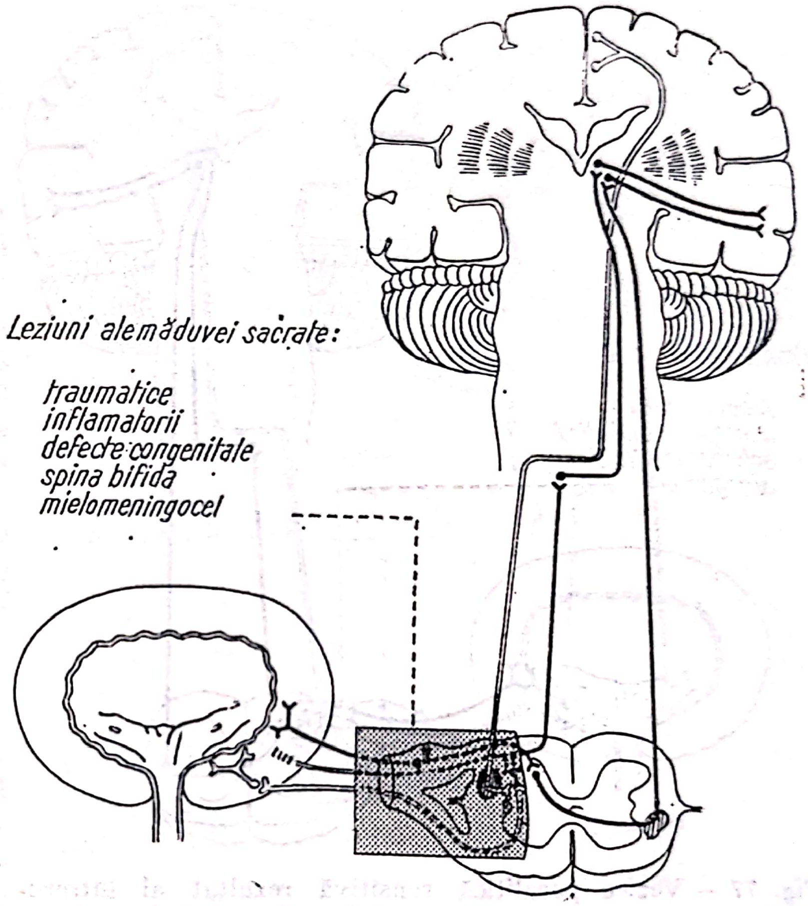


Fig. 76 — Vezica autonomă produsă prin leziuni ale ramurilor arcului reflex (după J. Lap'des)

pentru a produce o micțiune efectivă, cistometrograma evidențiază un segment al tonusului abrupt ascendent. Starea de hiperactivitate vezicală sugerează dezvoltarea unei hipersensibilități de denervare, deși neuronii lezați sînt preganglionari nu postganglionari.

Vezica tabetică (vezica neurogenă atonă), un tip special de vezică autonomă foarte frecvent mai înainte ca rezultat al luesului netratat, se produce ca urmare a fibrozei constrictive din jurul intrării rădăcinilor dorsale în măduvă, urmată de distrugerea lor (fig. 77.) Consecutiv secționării rădăcinilor posterioare și a blocării transmiterii centripete a impulsurilor declanșate de distensia vezicii, pacientul nu mai simte dorința de a urina, deși este conștient de

plenitudinea vezicală. Cistometrograma evidenţiază o capacitate vezicală mare, presiunea de umplere redusă, absenţa contracţiilor reflexe micţionale. Pereţii vezicali sînt subţiri şi atoni, consecutiv distensiei lor prelungite. Pierderea controlului vezical, deşi conexiunile cu creerul sînt intacte, are ca rezultat suspendarea micţiunii reflexe şi realizarea cu mare efort a micţiunii voluntare, cu distensia progresivă a vezicii, pînă ce, fiind depăşită capacitatea, se ajunge la pierderi urinare cu picătura, dar cu un rezidiu vezical important. Deci în tabes tulburarea primară este absenţa reflexului de micţiune, care în condiţii fiziologice protejează muşchiul vezical de destindere. Acelaşi tip de tulburări micţionale se produc şi după leziunile strivite ale măduvei sacrate.

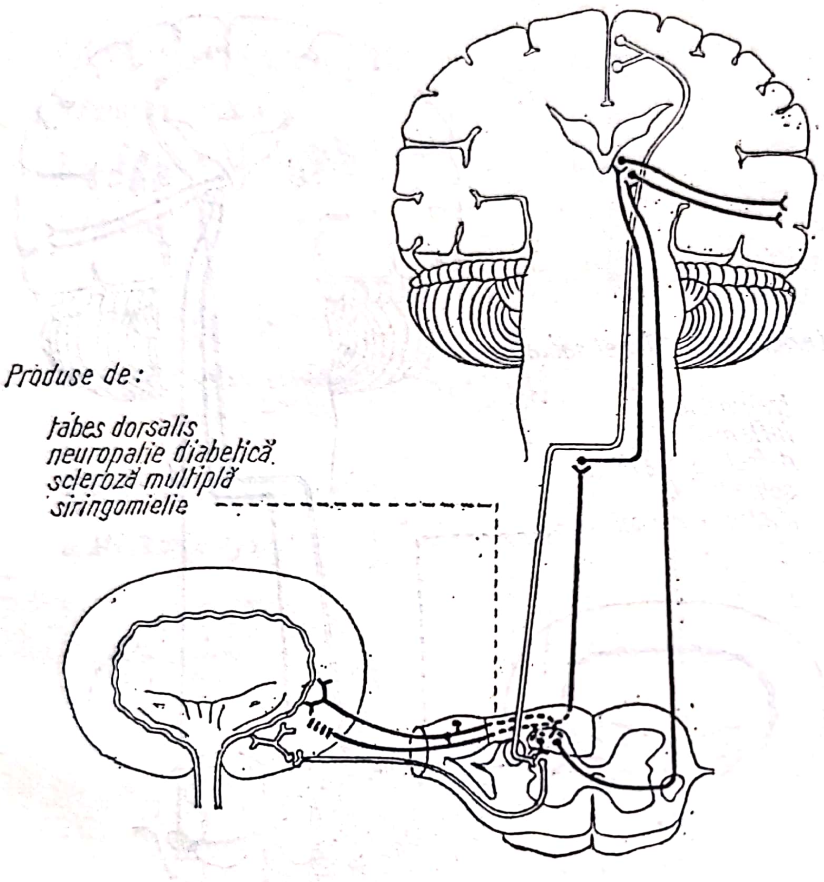


Fig. 77 — Vezica paralitică sensitivă rezultat al întreruperii ramurii sensitive a arcului reflex inferior (După J. Lapides 1977).

Nu s-a explicat încă diferenţele dintre vezica atonă (tabetică) şi cea hipertonă autonomă.

Secţionarea experimentală a principalilor nervi vezico-sfincterieni a permis precizarea mecanismelor patogenice ale vezicii autonome sau motorii paralitice (poliomielită, poliradiculonevrită etc) (fig. 78). Astfel secţionarea plexului presacrat şi a nervilor hipogastrici sau a ramurilor lor, deşi provoacă relaxarea orificiilor ureterale, a trigonului vezical şi a sfincterului uretral intern şi dilataţia vaselor sanguine trigonale, nu influenţează micţiunea; de asemenea, secţionarea nervilor ruşinoşi nu împiedică micţiunea, dar este urmată de incontinenţă mai mult sau mai puţin marcată. În schimb, secţionarea nervilor pelvici are ca rezultat abolirea întregii sensibilităţi vezicale şi retenţie urinară cu incontinenţă prin prea plin, iar după cîteva zile insta larea micţiunilor reflexe, cu eliminarea unor mici cantităţi de urină şi constituirea unui important rezidiu vezical. Secţionarea ulterioară a nervilor ruşinoşi este urmată de imposibilitatea micţiunii voluntare şi de pierderi urinare continui, cu picătura, şi constituirea unui rezidiu important, iar dacă nu survine o infecţie vezicală se ajunge la vezica automată.

Cercetările experimentale au fost confirmate la om, la care leziunile bilaterale ale nervilor pelvici, care se produc uneori în cursul amputaţiilor rectale sau al histerectomiilor totale lărgite, sînt urmate de retenţie uri-

nară trecătoare, deoarece unele fibre ale nervilor pelvici care însoţesc arterele vezicale nu sînt obişnuit lezate şi de aceea permit reluarea activităţii reflexe vezicale. Incontinenţa permanentă de urină este de temut mai ales la bătrîni, fiind cel puţin în parte datorată adenomului de prostată, dar după rezecţia colului vezical atît continenţa cît şi micţiunea revin la normal. La unii pacienţi nu se găseşte însă un adenom de prostată, fiind vorba probabil de un spasm excesiv uretral şi de aceea vezica nu se poate evacua decît prin efort. La aceşti pacienti sfincterotomia externă nu este de obicei eficientă, dar este preferabilă secţionării nervilor ruşinoşi, care provoacă impotenţă.

S-a descris şi o obstrucţie a sfincterului extern la bărbaţii cu musculatură pelvină flască, fără contracţii ale detrusorului. Pacienţii pot micţiona, iar cistometrograma arată că, deşi colul vezical coboară şi se deschide prin efort, uretra membranoasă rămîne închisă. Atribuită iniţial elasticităţii ţesuturilor, mai recent această tulburare micţională este explicată prin creşterea influenţei simpatice, deoarece s-a dovedit că rezistenţa la flux în regiunea sfincterului uretral extern se datorează contracţiei fibrelor musculare netede, avînd receptori α-adrenergici. La pacienţii cu paralizii ale musculaturii planşeului perineal prin leziuni ale cozii de cal, la care impulsurile simpatice toracolombare se menţin în condiţiile întreruperii complete a inervaţiei vezicale parasimpatice aferente şi eferente, se instalează o obstrucţie la flux cu uretra larg permeabilă, tratată cu succes prin simpatectomie, care provoacă însă pierderea ejaculării.

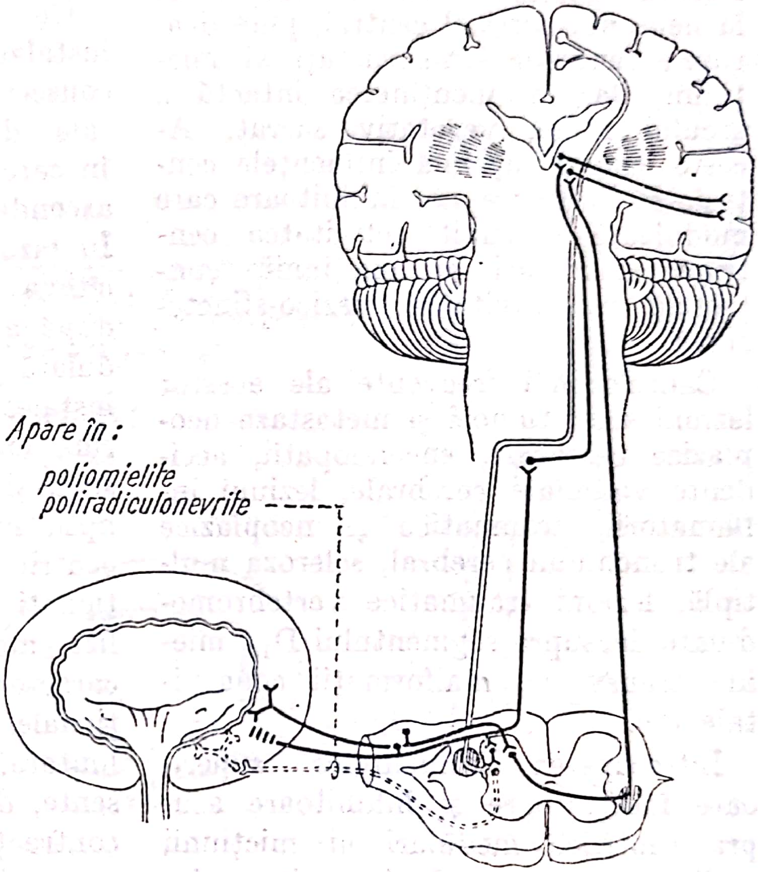


Fig. 78 — Vezica paralitică motorie rezultat al lezării neuronilor motori inferiori sau a fibrelor motorii (după J. Lapides, 1977).

La pacienţii cu spina bifida ocultă, care se manifestă uneori iniţial doar la pubertate, se produc manifestări neurologice progresive, între care şi tulburări micţionale, atribuite degenerării măduvei inferioare şi a rădăcinilor nervoase; copiii cu meningocel, la care există o paralizie flască cu atrofie a membrelor inferioare şi a planşeului perineal, pot prezenta şi tulburări micţionale consecutive întinderii rădăcinilor sacrate, fiind absente atît micţiunile reflexe cît şi reflexele anal şi bulbocavernos.

Tulburări micţionale prin leziuni supranucleare

Tulburările micţionale prin leziuni supranucleare sînt consecinţa unor afecţiuni nervoase caracterizate prin lezarea sistemului nervos central, de la neuronul cortical central, pînă deasupra centrilor lombosacraţi ai micţiunii, dar cu menţinerea intactă a arcului reflex vegetativ sacrat. Aceste leziuni suprimă influenţele centrale facilitatoare sau inhibitoare care modulează obişnuit activitatea centrilor medulari ai micţiunii, controlînd reflectivitatea vezico-sfincteriană.

Cauzele mai frecvente ale acestor leziuni sînt: tumori şi metastaze neoplazice cerebrale, encefalopatii, accidente vasculare cerebrale, leziuni inflamatorii, traumatice şi neoplazice ale trunchiului cerebral, scleroza multiplă, leziuni traumatice vertebromedulare deasupra segmentului D_{10}, mielite transverse, malformaţii congenitale etc.

Întreruperea influenţelor superioare facilitatoare şi inhibitoare asupra centrilor medulari ai micţiunii realizează sindromul denumit *vezica automată* (vezica neurogenă spastică, vezica neurogenă supranucleară), caracterizată prin micţiuni reflexe. Vezica automată se destinde progresiv pînă ce se atinge un anumit nivel critic (capacitatea), cînd se declanşează contracţii care vor evacua urina. Incontinenţa discontinuă (periodică) de urină, care însoţeşte vezica automată, poate fi de două tipuri:

— cu emisiuni lente, consecutiv hiporeflectivităţii vezicale din cauza fie a distrugerii, adaptării sau nefuncţionării prelungite a proprioceptorilor vezicali, fie a unor contracţii vezicale slabe, datorită suprimării controlului supramedular;

— cu emisiuni precipitate, consecutiv hiperreflectivităţii vezicale, datorită sensibilităţii exagerate a proprioceptorilor din cauza infecţiei (prin drenaj prelungit) sau a excitaţiilor cu punct de plecare medular.

Un tip special de vezică automată instalată acut este *vezica spinală*, consecinţă a secţiunilor medulare totale deasupra segmentului lombar, în care se întrerupe totalitatea căilor ascendente şi descendente (fig. 79). În faza de „şoc spinal", care durează cîteva zile pînă la cîteva săptămîni după accident, există o inhibiţie medulară totală sub nivelul leziunii şi se instalează o retenţie completă de urină cu incontinenţă secundară, pasivă, şi regurgitare prin prea plin, în lipsa impulsurilor facilitatoare de la centrii nervoşi spinali neuronii secţionaţi preganglionari neputînd realiza modificările adaptative vezicale caracteristice perioadelor intermicţionale şi nici micţiunea reflexă şi voluntară. Senzaţiile vezicale sînt absente, dar pacientul poate recunoaşte contracţiile vezicale prin fenomenele vegetative însoţitoare (sudoraţie, piloerecţie, roşaţă). Cistometria arată o capacitate vezicală normală, dar o evacuare incompletă. Foarte rar în faze de şoc spinal există o incontinenţă adevărată, datorită afectării directe a integrităţii structurale a arcului reflex al micţiunii.

Progresiv excitabilitatea centrilor sacraţi ai micţiunii creşte şi obişnuit, în decurs de cîteva săptămîni, încep să reapară diverse reflexe vegetative avînd centrul în segmentele medulare sublezionale. Printre primele reflexe ce se restabilesc sînt cele micţionale, ajungîndu-se progresiv la instalarea micţiunilor reflexe, automate, inconştiente şi involuntare, uneori pacien-

tul învăţînd să-şi declanşeze micţiunea prin înţeparea sau ciupirea pielei coapselor sau a regiunii genitale. Prin capacitatea de a declanşa reflexe sacrate cu conexiuni centrale, precum şi prin tonusul crescut al sfincterului extern, vezica medulară diferă de vezica automată.

Micţiunea reflexă este declanşată uneori de acumularea în vezică a unor cantităţi normale de urină, alteori însă pragul de declanşare a micţiunii este sau foarte scăzut sau foarte ridicat. Menţionăm ca exemplu *vezica neurogenă reflex spastică iritabilă*, prezentă de obicei la cei cu paraplegie spastică şi caracterizată prin evacuări precipitate, la intervale scurte de timp, cu capacitate sub 100 ml şi reziduu vezical redus. Diferenţele pragului de declanşare a micţiunii reflexe se datorează probabil tratamentului aplicat imediat după accident, dacă pacientul a avut un drenaj vezical continuu, contractura vezicii permanent goală va duce la instalarea unui prag scăzut de declanşare a micţiunii reflexe, aceeaşi evoluţie fiind observată şi după contracţia susţinută a vezicii datorită cistitei sau altor factori care produc iritaţie vezicală susţinută; în schimb, dacă vezica a fost menţinută destinsă perioade mai lungi de timp, receptorii parietali au fost întinşi şi reflexul micţional va fi declanşat doar de cantităţi mari de urină. Imposibilitatea realizării unei contracţii vezicale puternice şi susţinute face ca evacuarea urinii să fie obişnuit incompletă şi constant să se constitue reziduul vezical.

În cazul unor leziuni medulare incomplete posttraumatice, ca de exemplu în hemisecţiunea medulară (sindromul Brown-Sequard), ca urmare a hiporeflectivităţii medulare, vezica se va evacua incomplet şi se va

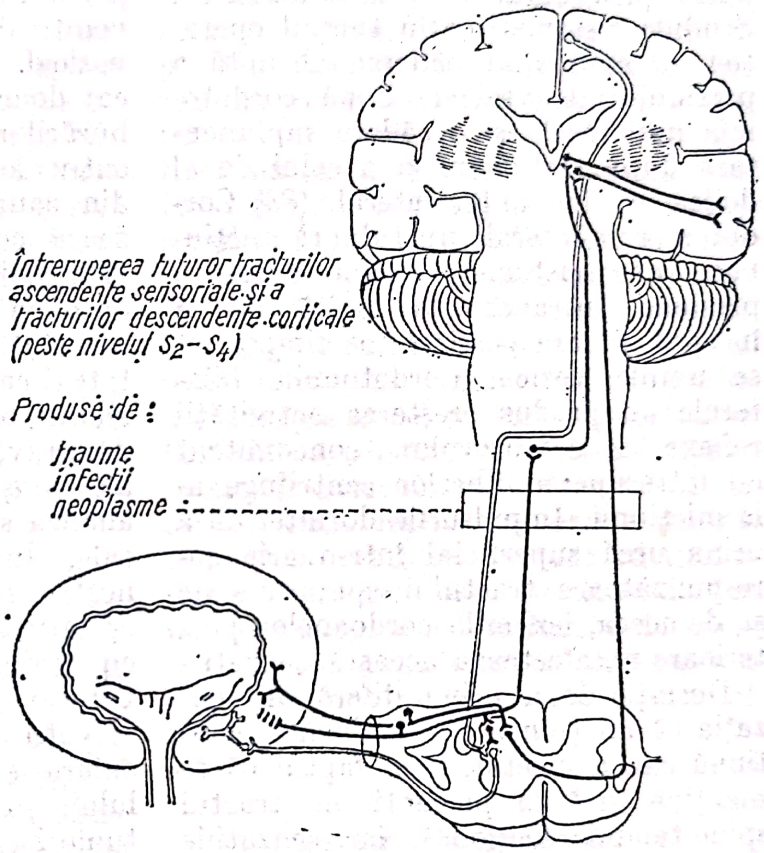


Fig. 79 — Vezica reflexă produsă prin transsecţiune completă medulară deasupra zonei sacrate (după J. Lapides, 1977).

constitui o retenţie incompletă de urină cu reziduu vezical, care va destinde progresiv vezica pînă ce se va ajunge la incontinenţă de urină prin prea plin.

Cercetările efectuate la pacienţi care au suferit cordotomii anterolaterale bilaterale, au adus o serie de precizări asupra mecanismelor patogenice ale tulburărilor micţionale instalate consecutiv leziunilor medulare. Astfel după cordotomii anterolaterale bilaterale tulburările senzoriale vezicale sînt similare celor care urmează după transsecţiuni medulare, dar nu este afectată şi percepe-

rea plenitudinii vezicale și nici nu apar modificări semnificative ale cistometrogramelor. Tulburările micționale după cordotomii sînt tranzitorii și de aceea se admite că fibrele provenite de la vezică urcă doar în parte prin cordoanele anterolaterale. Studiile cistometrice în timpul operației au evidențiat căderea abruptă a presiunii intravezicale după cordotomia unilaterală și o cădere suplimentară după secționare și a celui de al doilea cordon anterolateral. (63) Cordotomia unilaterală nu tulbură micțiunea, dar cistometrograma arată o presiune intravezicală înaltă de la început și care persistă tot timpul cît se umple vezica. Cordotomiile bilaterale au produs creșterea activității reflexe a detrusorului, concomitent cu întreruperea fibrelor centrifuge ale micțiunii. Impulsurile dorinței de a urina urcă superficial într-o arie corespunzătoare tractului spino-talamic și, de aceea, leziunile cordoanelor posterioare nu afectează această senzație.

Dorința de a urina diferă de senzația că micțiunea este iminentă, continuă sau a încetat, prin faptul că se menține încă la pacienții cu tractul spino-talamic secționat, iar senzațiile legate de micțiune și determinate de impulsuri de la mucoasa uretrei, sfincterul uretrei membranoase și mușchii perineali urcă în coloanele laterale și nu în cele posterioare, dovadă fiind constatarea că la un pacient cu ataxie Friedreich și degenerescența cordoanelor posterioare, micțiunea era normală.

Leziunile nervoase supramedulare se însoțesc uneori de tulburări micționale cu aspect clinic diferit, după cum sînt lezați centrii sau căile facilitatoare sau inhibitoare și/sau după cum leziunile sînt unilaterale sau bilaterale.

Nucleii trunchiului cerebral dețin roluri deosebit de importante în controlul micțiunii, în bulb, punte și mezencefal existînd centri facilitatori și inhibitori ai centrilor medulari ai micțiunii, care primesc permanent informații de la nivelul receptorilor vezicali și transmit impulsuri ce modulează continuu activitatea centrilor spinali și le mențin normală responsivitatea față de impulsurile provenite de la nivelul vezicii și colului vezical. Cu toate acestea s-au publicat doar puține observații asupra tulburărilor micționale instalate consecutiv leziunilor trunchiului cerebral, din cauză că leziunile unilaterale lezează concomitent centrii cu acțiuni antagoniste, care sînt situați foarte aproape unul de celălalt, sau tulburările sînt bine compensate prin activitatea centrilor controlaterali, iar leziunile bilaterale au o evoluție extrem de gravă, producînd rapid tulburări ale conștienței care nu mai permit analiza sistematică a disfuncției vezicale. Încă de la începutul secolului nostru s-a atras atenția asupra dificultății inițierii micțiunii la pacienții cu leziuni ale trunchiului cerebral. Ulterior s-au publicat o serie de observații de leziuni inflamatorii, vasculare sau tumorale ale mezencefalului, punții și bulbului, precum și tumori cerebeloase mediane care comprimau trunchiul cerebral, însoțite de dificultăți la micțiune, constînd în întîrzierea sau chiar abolirea temporară a micțiunii. Patogenia acestor tulburări micționale este complexă, uneori fiind datorate impulsurilor declanșate de iritarea ariilor vezicorelaxante bulbare sau de distrugerea acestor arii, alteori fiind consecința întreruperii impulsurilor subtalamice care produc activarea detrusorului și relaxarea sfincterului uretral.

Un tip special de tulburări micționale, observat în leziuni ale trunchiului cerebral și în întreruperile incomplete medulare, a fost descris sub denumirea de *vezică neurogenă neinhibată* și este caracterizat prin micțiuni frecvente, imperioase, relativ necontrolabile, cu un prag coborît,

fără incontinență sau reziduu vezical. Cistometria evidențiază contracții micționale abortive, însoțite de dorința de a urina, apărute după introducerea inițială a 25 ml lichid și apoi după fiecare nouă adăugare a aceleeași cantități. Uneori nu se produc asemenea contracții la umplerea vezicii și numai după ajungerea la un volum lichidian apropiat de normal apare contracția detrusorului. Vezica neinhibată, clinic, pare a fi consecința eliberării centrilor sacrați ai micțiunii de sub influențele inhibitoare corticale transmise prin fibre ale tracturilor cortico-spinale, dar mai probabil este că hiperreflexia vezicală este consecința impulsurilor facilitatoare din trunchiul cerebral, care mențin centrii sacrați într-o stare crescută de excitabilitate, astfel încît cantități mici de urină declanșează reflexul micțional necontrolabil.

Centrii corticali exercită de asemenea importante influențe asupra micțiunii, iar leziunile corticale traumatice, vasculare sau tumorale se însoțesc de tulburări micționale complexe. Astfel răniții de război cu leziuni uni- sau bilaterale corticale, situate în aria motorie și însoțite de paralizii ale brațului și membrului pelvin, aveau frecvent și tulburări micționale (retenție de urină, micțiuni imperioase, incontinență, disurie), în schimb, cei cu leziuni ale lobilor temporal, parietal și occipital, care nu se însoțeau de tulburări motorii, nu prezentau nici alterări micționale. Aceste constatări au sugerat că centrul cortical de control al micțiunii voluntare este situat în girusul central anterior, între aria reprezentării motorii a membrului superior și cea a membrului inferior și, probabil, și în lobul paracentral (62). Alți autori studiind de asemenea leziunile corticale însoțite de tulburări micționale (micțiuni imperioase, incontinență, disurie) și tulburări motorii ale brațului și membrului pelvin, preconizează existența a 4 centri pe emisferă, care ar realiza controlul micțiunii voluntare și anume: centrul vezicomotor din lobul paracentral, centrul senzorial al dorinței de a urina din girusul fornicat, centrul facilitator principal al micțiunii și al acțiunilor însoțitoare din lobul frontal și centrul inhibitor al sfincterului extern. Un studiu efectuat pe 313 tumori corticale a arătat că 1/5 din tumorile situate pe suprafața internă a emisferei cerebrale, sau influențînd această zonă, se însoțeau de incontinență urinară, la fel ca și tumorile vîrfului lobului frontal, în timp ce numai 1/10 din tumorile situate în aria dintre lobul frontal și girusul pre- și postcentral prezentau tulburări micționale (92). Examenul cistografic a arătat că la cei cu curbe hipertonice tulburările constau în micțiuni imperioase și periodic involuntare, iar la cei cu curbe hipotonice exista disurie urmată de retenție. Dovada că tulburările micționale erau produse de tumorile cerebrale a fost făcută de ameliorarea lor după exereza chirurgicală sau tratamentul radiologic efectiv al tumorilor.

Tulburările micționale prin leziuni nervoase mixte

Tulburările micționale prin leziuni nervoase mixte sînt rezultatul unor leziuni incomplete ale centrilor medulari ai micțiunii (pentru realizarea micțiunii este suficient ca numai unul din centri să fie intact) și/sau al unor leziuni supramedulare. Sindromul rezultat, denumit *vezica mixtă*, este caracterizat clinic prin modificări micționale diverse, printre care:

— vezica neurogenă iritabilă, cu micțiuni frecvente și imperioase, hipotonie a detrusorului și tonus normal al sfincterului uretral extern, prezente în afecțiuni medulare și cerebrale (tabes în faze evolutive precoce, scleroză multiplă, boala cerebrovascu-

lară etc.), afecţiuni pelvine de vecinătate etc.

— vezica neurogenă atonă cu disurie, micţiuni involuntare şi incontinente şi evoluţie progresivă spre retenţie cu incontinenţă pasivă, hipotonie sau chiar atonie a detrusorului şi hipertonia sau hipertrofia sfincterului uretral extern, iar clinic prin dispariţia senzaţiei de urinare sau de pasaj urinar prin uretră, este prezentă în fazele evolutive tardive ale tabesului.

Bibliografie selectivă

1. ABBOTT D.G. — *Brit. med. J.*, 1972, *I*, 267.
2. APPENZELLER O. — The Autonomic Nervous System, ed. a II-a, North Holland Publ. Comp., Amsterdam-Oford, 1976, p. 243—283.
3. BARILLA M., BONANOME A., GUTTADAURO M. — *J. Radiol. Électrol.*, 1963, 44, 48.
4. BARRINGTON F.J. — *Brain*, 1931, 54, 177.
5. BARRINGTON F.J. — *Brain*, 1941, 64, 239.
6. BEATTIE J., KERR A.S. — *Brain*, 1936, 59, 302.
7. BELITSLEY P., KLAUBER G.T., TOTH J., MOREHOUSE D.D., MACKINNON K.J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 220, 1 087.
8. BERLINER R.W. — The Excretion of Urine. În: Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice" (sub red. *Brobeck J.R.*), ed. a IX-a, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1973, 5—57.
9. BORGSTEDT H.H., BENJAMIN J.A., EMMOL V.H. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 136, 386.
10. BORS E., BLINN K.A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1957, 78, 339.
11. BOWSHER D. — *Psychiat. Neurol.*, 1962, 143, 75.
12. BOYARSKY S. — *Monogr. Surg. Soc.*, 1964, 7, 173.
13. BOYARSKY S., KAPLAN N., MARTINES J., ELKIN M. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1962, 88, 325.
14. BOYARSKY S., LABAY P. — *Invest. Urol.*, 1967, 5, 200.
15. BOZLER E. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 614.
16. BURNSTOCK G., PROSSER C.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1960, 199, 553.
17. CONSTANTINOU C.E., GRANATO J.J., GOVAN D.E. — *Urol. int. (Basel)*, 1974, 29, 249.
18. COSMA D., MONTANARA A., SALAMONI Z. — *Urol. int. (Basel)*, 1963, 16, 319.
19. DEANE R.F. — *Brit. J. Urol.*, 1967, 39, 31.
20. DUANTE-ESCALANTE O., LABAY P., BOYARSKY S. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1969, 101, 803.
21. DÜX A., THURN P., KISSELER B. — *Fortschr. Rontgenstr.*, 1962, 97, 687.
22. EDMOND P., ROSS J.A., KIRKLAND I.S. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1970, 104, 670.
23. ENSOR R.D., ROYARSKY S., GLENN J.F. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1967, 97, 240.
24. FAIRLAY K.F., GOUNDS A.D., CARSON N.E., LAIRD E.C., GUTCH R.C., MCCALLUM, LEIGHTON P., SLEEMAN R.L., O'KEEFE C.M. — — *Lancet*, 1971, *ii*, 615.
25. FLEET W.P., TURCK M. — Treatment of Urinary Tract Infections. În: The Kidney" (sub red. *Brenner B.H.*, *Rector F.C.*), W.B. Saunders, § Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 1 900—1 910.
26. FOURCADE J. — Infections du voies urinaires, Encyclopedie médico-chirurgicale, 18 070 A^{10}, Paris, 1976.
27. FREDERIKS CH. M., ANDERSON G.F., PIERCE J.M. — *Invest. Urol.*, 1972, 9, 496.
28. GANONG W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange Medical Publ., Los Altos, 1977, p. 546.
29. GARRY R.C., ROBERTS D.N., TODD J.K. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1959, 149, 653.
30. GILMORE N.S., VANE J.R. — *Clin. Sci.*, 1971, 41, 69.
31. GLYNN A.A., BRUMFITT W., HOWARD C.J. — *Lancet*, 1971, i, 514.
32. GONZALES E.T. — *Invest. Urol.*, 1973, 11, 75.
33. GOSLING J.A., DIXON J.S. — *Invest. Urol.*, 1974, 11, 418.
34. GRASSET D., ROBET J.F. — *J. Urol. Néphrol.*, 1966, 72, 47.

35. GRÜNEBERG R.N., LEIGH D.A., BRUMFITT W. — E coli serotypes in Urinary Tract Infections. În: Urinary Tract Infection“ (sub red. *O'Grady F., Brumfitt W.*), Oxford University Press, Londra, 1968, p. 68—79.
36. HANSON L.A., AHLSTEDT S., JODAL U. KAYSER B., LARSON R., LIDIN-JANSEN G., LINCOLN K., LINDBERG U., MATTSBY L., OLLING H., PETERSEN H., SOHL A. — *Kidney int.*, 1975, 8, suppl. $4S_{28}—S_{34}$.
37. HARDY J.C. — *Acta. urol. belg.*, 1977, 45, 55.
38. HOLMAN M.E. — An Introduction to Electrophysiology of Visceral Smooth Muscle în Handbook of Physiology. Alimentary Canal, sub red. Code C.F., Washington D.C. Amer. Physiol. Soc., 1968 sect. 6, vol. IV, cap. 83, p. 1665—1708.
39. IGGO A. — J. PHYSIOL. *(Lond.)*, 1955, 128, 593.
40. KAITZ A.L., WILLIAMS E.J. — *New Engl. J. Med.*, 1960, 262, 425.
41. KAPLAN N., ELKIN M., SHARKAY J. — *Invest. Urol.*, 1968, 5, 468.
42. KIIL FR., KJEKSHUS J. — The Physiology of the Ureter and Renal Pelvis, Proc. 3-d. Intern. Congr. Nephrol., Washington, Ed. Karger, New York/Basel., 1967, vol. 2, 321—335.
43. KIIL FR., SETEKLEIV J. — Physiology of Ureter and renal Pelvis. În: Handbook of Physiology“, cap. 29, American Physiological Society, Washington D.C., 1973, 1033—1057.
44. KING W.W., COX CL. E. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 108, 700.
45. KUBACZ G.J., CATCHPOLE B.N. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 107, 949.
46. KUNIN C.M. — *Pediatrics*, 1968, 41, 968.
47. KUNIN C.M., PAQUIN A.J. — Frequency Natural History of Urinary Tract Infection on School Children. În: Progress in Pyelonephritis“ (sub red. Kass E.H.), Davis and Comp., Philadelphia, 1965, p. 33—44.
48. KURN M. — *Physol. Rev.*, 1965, 45, 426, 485.
49. KURYIAMA H., OSA T., TOIDA N. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 191, 225.
50. KUSS E.H. — *Trans. Ass. Amer. Phys.*, 1956, 69, 56.
51. LANGWORTHY O.R., KOLLE L.C. — *Amer. J. Physiol.*, 1936. 115, 694.
52. LAPIDES J., DIOKNO A.C. — Neurogenic Bladder. În: Fundamentals of Urology (sub red. Lapides J.), W.B. Saunders § Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 210—241.
53. LENAGHAN D. — *Brit. J. Urol.*, 1974, 46, 111.
54. LINCOLN K., WINBERG J. — *Acta paediat, scand.*, 1964, 53, 307.
55. LYTTON B., KUPFER D.J., TRAURIG A.R. — *Invest. Urol.*, 1967, 4, 521.
55 *a.* MATHIEU F. — Physiologie de la miction, Encyclopédie médico-chirurgicale, 18 202, A^{10}, Paris, 1977.
56. MELCHIOR H., DIEMER K.F., SIMHAN K., LUTZEYER K., LUTZEYER W. — *Z. Urol.*, 1971, 64, 81.
57. MERÈNYI I., KOVACSI L. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1952, 3, 233.
58. MIALL W.E., KASS E.H., LANG J., STUART K.L. — *Brit. med. J.*, 1962, 2, 497.
59. MITSUYA H., ASAI J., SUYAMA K., SAI E., HOSOE K. — *Urol. int. (Basel)*, 1962, 13, 236.
60. MONTGOMERIE J.Z., GUZE L. — The Renal Response to Infection. În: The Kidney (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders § Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 1079—1112.
61. MORALES P.A. — Ureteral Delivery and Efflux. În: Urodynamics“ (sub red. Boyarsky S.), Academic Press New York, 1977.
62. MÜLLER R.L. — *Arch. klin. Med.* 1919, 128, 81.
63. NATHAN P.W., SMITH W.C. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1958, 21, 177.
64. NEWMAN H.F. — *Arch. neurol. Psychiat (Chic.)*, 1949, 61, 445.
65. NOIX M. — La cineradiologie en urologie. În: Progrés en Urologie“, (sub red. Aboulker), 1967.
66. NORDEN C.W., GREEN G.M., KASS E.H. — *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 2 689.
67. OHORI T., KUBO T., SASAKI S., NUMASOTO S., TAKAHASHI S., TSURUGI T., YAMADA Y. — The Action Potentials of Mongrels Ureters after Operation of Ureter, XVI Congr. Soc. Intern. Urol., Gaston Doin, Paris, 1973, p. 699—700.
68. RIFF L.J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1978, 62, 1183.
69. ROBERTS J.A., CLAYTON J.D., MATHER F. — *Invest. Urol.*, 1972, 9, 264.
70. ROBERTS A.P., LINTON J.D., WATERMAN M.M., GOWER P.E., KAUTSAIMANIS K.G. — *J. med. Microbiol.*, 1975, 8, 311.

71. ROSS J.A., EDMOND P., COULL J., GRIFFITH J. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1967, 97, 449.

72. RUTISHAUSER G., GRABER P. — *Urol. int. (Basel)*, 1963, 16, 16.

73. SHALIT S., MORALES P. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1966, 96, 875.

74. SLEATOR W., BUTCHER H.R. — — *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 261.

75. SOURANDER L.B. — *Ann. Med. intern. Fenn.*, 1966, 55, suppl. 45, 1.

76. SUSSMAN M., ASSCHER A.W. — Urinary Tract Infections, În: Renal Disease sub red. sir Douglas Black, N.F. Jones. Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra, Edinburgh, Melbourne 1979.

77. TALAAT M. — *J. PHYSIOL. (Lond.)* 1937, 89, 1.

78. TANAGHO E.A., MEYERS F.H. — Ureteral Peristaltic Activity. În: „Urodinamics" (sub red. Boyarsky S.), Academic Press, New York, 1971.

79. TSUCHIDA S., KIMURA Y. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1966, 89, 85.

80. UVNAR B. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1947, 64, 181.

81. VEREECKEN R.L. — *Acta Urol. belg.*, 1975, 43, 119—225.

82. VEREECKEN R.L. — *Europ. Urol.*, 1976, 2, 4.

83. VEREECKEN R.L., HOUBEN F., VERDUYN H. — *Acta urol. belg.* 1970, 38, 266.

84. VIVALDI E., MUMOZ J., COTRAN R., KASS E.H. — Factors Affecting the Clearance of Bacteria within the Urinary Tract. În: „Progress in Pyelonephritis" (sub red. Kass E.H.), Davis and Comp., Philadelphia, 1965, p. 531—535.

85. WASHIZU Y. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1968, 25, 367.

86. WEIN A.J., LEONI J.V., GREGORY J.G., SCHOENBERG H.W., JAKOBOWITZ P. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 108, 402.

87. WEINBERG S.R. — Physiology of the Ureter. În: The Ureter (sub red. *Bergman E.*), Hocher, New York, 1967, p. 48—66.

88. WEINBERG S.R. — Hydrodynamic Model of Ureteral Function in Urodynamics (sub red. *Bojarsky S.*), Academic Press, New York, 1971.

89. WEISS R.M., WAGNER M.L., HOFFMAN B.T. — *Invest. Urol.*, 1967, 5, 42.

90. WENDEL R.M., KING L.R. — *Invest. Urol.*, 1973, 10, 354.

91. XERI A., AUVERT J. — Physiologie de l'éxcretion urinaire. În: „Nephrologie — Urologie" (sub red. *Hamburger J.*) Flammarion Médecine Science, Paris, 1970, p. 117—122.

92. YAMAGUCHI D. — *Arch. histol. jap.*, 1960, 19, 667.

93. YAMAMOTO S.K., ARAKI K. — *Exp. Neurol.*, 1961, 4, 345.

94. ZIMSKIND P.D., DAVIS D.M., LEWIS P.L. — *J. Urol. (Baltimore)* 1968, 100, 436.

95. ZOSIN C. (sub red.), — Nefrologie clinică, Ed. medicală, București, 1979.

excreţia extrarenală

Rinichii sînt principalele organe ale excreției, prin eliminarea în urină a produșilor finali ai catabolismului azotat și a excesului de apă și electroliți avînd o contribuție fundamentală la menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului și a echilibrului acido-bazic; de asemenea rinichii elimină numeroase substanțe toxice sau netoxice pătrunse în organism sau produse ca urmare a unor tulburări metabolice. Dar apa și unele substanțe hidrosolubile se elimină și pe alte căi în afara celei urinare, excreția extrarenală avînd obișnuit o importanță secundară în menținerea homeostaziei hidro-electrolitice, în schimb, deținînd un rol fundamental pentru eliminarea altor constituenți.

Eliminări exclusiv hidrice au loc permanent la nivel pulmonar și cutanat, ca urmare a saturării cu vapori de apă a aerului expirat și a evaporării transcutanate a apei (a se vedea „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului“). Aceste pierderi hidrice obligatorii, denumite perspirația insensibilă, depind de temperatura și umiditatea aerului inspirat, temperatura corpului, volumul schimburilor respiratorii, potențialul chimic al lichidelor extracelulare etc. Febra și hipertermia de efort măresc mult aceste pierderi, pentru fiecare creștere cu 1° a temperaturii corpului peste nivelul normal pierderile hidrice crescînd cu 100—150 ml/zi. Pierderile de căldură prin evaporarea apei sînt răspunzătoare pentru aproximativ 25% din totalul eliminărilor de căldură ale organismului, deoarece la adultul normal se pierd în medie 40 ml apă pentru fiecare 100 calorii metabolizate și căldura de vaporizație a apei la 38° este de 575 calorii/kg. Pierderile hidrice prin evaporare, care la adultul normal se ridică la aproximativ 1 000 ml/zi, reprezintă deci un mecanism important al termoreglării. La nou-născuți și sugari aceste pierderi sîtn relativ mai mari, deoarece raportul dintre suprafață și volum este mai mare ca la adulți și de aceea la această vîrstă pot apare mai rapid deshidratări severe dacă este sistat aportul hidric. În schimb, la adulți pierderile insensibile, chiar mult crescute în condiții de febră, hiperventilație, efort fizic etc., nu provoacă obișnuit deshidratări severe, dar le pot agrava pe cele produse de alte cauze.

Tegumentul și principalele glande digestive reprezintă de asemenea căi de eliminare a apei și a unor substanțe solvite, electrolitice și neelectrolitice. Excreția acestor diverși constituenți nu este specifică și nici nu este controlată de mecanismele de reglare a homeostaziei hidro-electrolitice sau acido-bazice, ci se produce în cadrul activității secretorii a acestor structuri. În anumite condiții patologice, cînd rinichii insuficienți nu își mai pot exercita funcțiile excretorii, cresc elimină-

rile unor produşi de catabolism pe aceste căi extrarenale, mecanism compensator întotdeauna insuficient pentru a suplini funcţia renală (a se vedea „Insuficienţa renală cronică"). În alte condiţii patologice pierderile hidroelectrolitice extrarenale exagerate sau diminuate pot provoca grave perturbări ale homeostaziei lichidelor organismului (a se vedea „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului").

Tubul digestiv este o cale de excreţie nu numai pentru apă şi electroliţi, dar şi pentru o serie de constituenţi normali (acizi şi pigmenţi biliari, colesterol etc.), precum şi pentru diverse substanţe străine organismului, pătrunse accidental sau administrate în scop terapeutic sau diagnostic.

În sfîrşit, meţionăm excreţia unor variaţi constituenţi normali sau anormali prin lapte, în perioada de activitate a glandelor mamare.

EXCREŢIA TEGUMENTARĂ (SUDORAŢIA)

Prin producerea sudorii de către glandele sudoripare tegumentul reprezintă o cale excretorie importantă pentru apă, electroliţi, uree, acizi organici etc. Obişnuit sudoarea este produsă ca răspuns la supraîncălzirea mediului ambiant sau a organismului şi prin evaporarea apei deţine un rol important în procesele de termoliză, prevenind creşterea bruscă a temperaturii corpului. În afara acestui rol termolitic, sudoraţia mai deţine roluri secundare în menţinerea echilibrului hidro-electrolitic, apărarea antibacteriană şi, prin secreţia unor substanţe volatile, acţionează la unele animale ca element odorific cu rol în reproducere. Sudoraţia mai poate fi şi un răspuns la influenţe psihice (frică, emoţie, stres etc.), situaţie în care nu are rol termolitic — transpiraţia rece — şi este localizată la frunte, palme, plante şi axile.

Glandele sudoripare, caracteristice mamiferelor, pe baza mecanismului lor secretor, au fost împărţite în eccrine (minore) şi apocrine (majore). Deşi mai recent s-a arătat că mecanismul de secreţie al sudorii ar fi identic la ambele tipuri de glande, această clasificare are importanţă practică pentru glandele sudoripare ale omului. Glandele eccrine, cele mai numeroase şi mai importante, sînt constituite din tubi care se deschid la suprafaţa pielei printr-un canal subţire helicoidal, iar glandele aprocrine, care se dezvoltă din foliculi piloşi, au o topografie specifică (axile, perimamelonar şi în zona pubiană şi la femei la nivelul labiilor mari), nu participă la termoreglare, nu au nervi secretori, iar produsul lor de secreţie, care creşte în timpul stresului emoţional, este un lichid iniţial inodor, bogat în substanţe organice (lipide şi proteine), cu o compoziţie variabilă de la un subiect la altul şi chiar în secreţia diferitelor glande ale aceluiaşi subiect. Spre deosebire de glandele apocrine, al căror segment secretor este constituit dintr-un singur strat de celule, glandele eccrine au peretele format dintr-un dublu strat de celule epiteliale, cele externe mai mici şi întunecate, cu conţinut crescut în acizi nucleici şi mucopolizaharide, implicate în producerea componentei vîscoase a sudorii şi cele interne mari şi clare, cu conţinut crescut în glicogen, participînd probabil la producerea componentei apoase a sudorii. Celulele glandulare sînt aşezate pe o membrană bazală, între cele două structuri fiind prezente celule mioepiteliale alungite, fuziforme şi o bogată reţea de fibre nervoase conţinînd colinesterază. În jurul glandelor eccrine se află o reţea capilară „periglomerulară", care furnizează sîngele necesar secreţiei, iar la nivelul canalului distal al glandei există de asemenea o reţea capilară periductală.

Glandele eccrine, al căror număr variază după autori între 2,5 şi 4—5 milioane, sînt răspîndite la om pe întreg tegumentul şi mai ales în regiunile lipsite de pilozitate, densitatea

lor scăzînd progresiv în ordinea următoare: palme, plante, frunte, torace, abdomen, antebraţe, membre inferioare, faţă, porţiunea dorsală a gîtului şi toracelui, lombe. La bărbaţi numărul glandelor eccrine este mai mare decît la femei, invers decît glandele apocrine, care sînt mai frecvente la femei. Deşi funcţionează continuu, în condiţii normale există o alternanţă funcţională, în permanenţă funcţionînd un număr redus de glande, iar în condiţii de solicitare (stres termic) numărul glandelor funcţionale crescînd maximal. Faptul că glandele sudoripare din regiunile feţei, mîinilor, picioarelor şi axilelor răspund şi la stimulii emoţionali, a determinat pe unii autori să admită că diferenţele dintre glande s-ar datora doar densităţii lor variabile.

Secreţia glandelor eccrine este apoasă, fără componente sau fragmente celulare proprii (secreţie merocrină), iar secreţia glandelor apocrine, redusă cantitativ, este tulbure, vîscoasă, lactescentă şi conţine fragmente ale celulelor glandulare (secreţie holomerocrină).

Cantitatea totală de sudoare

Cantitatea totală de sudoare secretată în condiţii normale de activitate şi repaus este de aproximativ 40 ml/oră (1 l/24 ore), iar în condiţii bazale (repaus fizic, temperatură şi umiditate medie) rata secreţiei sudorale este de numai 10 ml/oră (240 ml/24 ore). Din cantitatea totală de sudoare secretată zilnic în condiţii obişnuite, jumătate provine din glandele sudoripare de pe trunchi, un sfert din cele situate în teritoriul membrelor superioare şi al extremităţii cefalice şi cam tot atît din teritoriul membrelor inferioare.

Secreţia sudorală variază cantitativ în funcţie de numeroşi factori printre care: numărul glandelor funcţionale, vîrstă, grupuri etnice etc. şi la acelaşi subiect este condiţionată de: temperatura şi umiditatea mediului ambiant, efortul fizic prestat, gradul de aclimatizare, influenţele posturale, ingestia de lichide şi tonicitatea lichidului ingerat, stimularea dureroasă sau emoţională, starea de hidratare a organismului şi aportul de sare, expunerea la soare.

În ceea ce priveşte numărul glandelor sudoripare funcţionale, s-a constatat că din totalul glandelor existente la naştere, dacă persoana trăieşte un timp mai îndelungat într-un climat temperat, o parte din glande se atrofiază, la această scădere contribuind şi glandele al căror canal excretor se blochează incidental în straturile superficiale ale tegumentului.

Rata secreţiei sudorale în funcţie de vîrstă şi diferite naţionalităţi, obţinută după stimularea cu pilocarpină, care determină o activitate mai intensă decît stimulul termic, este redată în tabelul XX. La sugari rata sudoraţiei este aproximativ jumătate din cantitatea excretată de copilul mai în vîrstă şi adult (23).

Variaţiile cele mai mari ale ratei sudoraţiei se datorează temperaturii mediului şi efortului fizic prestat. Astfel, cantitatea secretată zilnic de un adult de 65 kg, ce desfăşoară o activitate uşoară, la o temperatură de 29°, nu depăşeşte 2—3 l, această cantitate putînd creşte în condiţii de temperatură foarte ridicată, umiditate relativă şi efort fizic intens pînă la valori de 2—4 l/oră şi chiar mai mult. Cu prelungirea timpului rata maximală scade pînă la 0,5 l/oră (38), neputîndu-se menţine, de exemplu, o sudoraţie de 2 l/oră mai mult de 5 ore (38). În cazul efectuării unor eforturi intense la temperaturi ridicate s-a constatat o sudoraţie de 3,5 l/oră pentru persoanele neadaptate şi 1,5 l/oră pentru cele adaptate, la care însă şi în cazul hipersudoraţiei concentraţia electroliţilor din sudoare

TABELUL XX

RATA DE SECREȚIE DUPĂ STIMULARE PILOCARPINICĂ RAPORTATĂ LA SUPRAFAȚA CORPORALĂ (DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

	Număr	Val. medie	± esm.	Limite extreme
			g min⁻¹ m⁻²	
Americani				
1—12 luni:				
Băieți	22	7,8	4,5	1,7—19,7
Fetițe	8	6,1	2,0	3,2— 9,1
1—5 ani:				
Băieți	25	6,1	3,0	2,5—14,1
Fete	17	5,6	2,8	2,1—12,4
6—10 ani:				
Băieți	15	3,7	1,6	2,1—7,7
Fete	13	3,9	2,1	1,2—9,0
11—19 ani:				
Băieți	20	5,7	3,3	0,9—15,9
Fete	18	4,3	3,4	0,9—17,2
20—60 ani:				
Bărbați	33	7,2	1,8	3,5—11,9
Femei	26	4,6	1,6	2,1—8,8
Europeni				
Bărbați	20	7,5	2,6	3,2—13,9
Femei	21	3,7	1,6	1,1—6,5
Africani				
Bărbați	21	3,5	1,8	0,6—7,6
Femei	20	2,3	0,9	0,8—4,6
Indieni				
Bărbați	21	4,7	1,3	2,9—7,9
Femei	20	3,3	1,7	1,3—6,1

scade față de valorile inițiale. Aclimatizarea la căldură nu constă deci numai în scăderea perioadei de latență în declanșarea secreției sudorale, ci și în modificări ale compoziției sudorii.

Starea de hidratare a organismului va influența rata sudorii, în sensul că sudorația scade la cei deshidratați, iar ingestia de lichide la deshidratați provoacă sudorație, a cărei intensitate și durată depind de tonicitatea lichidului.

Aportul de sare va influența compoziția sudorii, în deplețiile de sare, chiar dacă volumul sudorației rămîne neschimbat, scade conținutul electrolitic al sudorii, aceasta fiind o dovadă a rolului important al sudorației în menținerea normală a hidratării și a concentrației electroliților.

Secreția sudorală este influențată și de poziția subiectului (4). Astfel, dacă un subiect este așezat într-un mediu cald în decubit dorsal, secreția sudorală este aproximativ egală pe tot corpul; dacă însă trece în decubit lateral se produce o importantă creștere a cantității de sudoare în porțiunile superioare ale suprafeței corpului, concomitent cu inhibarea secreției sudorale a altor regiuni (cu excepția palmei, care nu este obișnuit interesată în sudorația termoreglatoare). Ortostatismul, care urmează după clinostatism, se asociază cu intensificări

ale secreţiei sudorale în porţiunile superioare ale corpului.

Influenţele posturale asupra secreţiei sudorale au putut fi reproduse prin aplicarea unor presiuni locale asupra diferitelor zone tegumentare, dovedindu-se astfel că sînt condiţionate de o anumită presiune, variabilă cu regiunea corpului (regiunile axilară şi pectorală necesitînd cea mai redusă presiune). Aceste date pot explica existenţa unor hiperhidroze localizate la bolnavii obligaţi să adopte anumite poziţii în pat şi care nu trebuie neapărat să fie atribuite unor disfuncţii vegetative.

Compoziţia secreţiei sudorale

Compoziţia secreţiei sudorale este insuficient elucidată pe de o parte, din cauză că este considerată ca avînd o importanţă minoră în fiziologie şi patologie şi, pe de altă parte, din cauza dificultăţilor obiective de recoltare.

Compoziţia sudorii variază cu felul stimulului (activitate fizică, stimulare termică sau farmacologică), rata secreţiei, locul de colectare, alimentaţie şi o serie de factori socio-psihici (4).

Viscozitatea sudorii este în medie 10^{-3} Pas, iar tensiunea superficială la 37° este 10^{-3} Nm^{-1} (41).

Sudoarea produsă de glandele eccrine are un pH apropiat de cel al urinii, uneori chiar mai acid (sub 4), dar obişnuit menţinîndu-se în jurul cifrei de 5, ca urmare a conţinutului crescut de acid lactic. Însă pH variază între 4,2—6,8 în funcţie de sex şi rata excreţiei, la o rată scăzută de formare fiind acid, din cauza cantităţii crescute de acid lactic, în timp ce la o rată crescută devine alcalin, ca urmare a creşterii cantităţii de bicarbonaţi. O cantitate substanţială de H^+ se găseşte sub formă de NH_4^+, în stările de acidoză mecanismul sudoripar participînd intens la îndepărtarea excesului de H^+. Glandele apocrine secretă o sudoare cu pH^+ mai ridicat (5—6,5) din cauza conţinutului mai crescut de amoniac.

În ciuda unei mari variaţii în compoziţia sudorii, din datele cunoscute pînă în prezent se poate aprecia că 99,2% din lichidul sudoral este reprezentat de apă, iar 0,8% din variate substanţe solvite, organice şi anorganice, dintre care cele mai importante sînt următoarele:

NaCl, principalul constituent al sudorii în afara apei, se află obişnuit în concentraţie de aproximativ 20-25% din cea plasmatică.

Concentraţia sodiului este influenţată de mulţi factori printre care: rata secreţiei, vîrsta, stări patologice etc. Dacă la adult concentraţia sodiului în condiţii obişnuite este de 45-60 mEq/l, la copii este mai scăzută, atingînd valorile de la adult abia spre pubertate (tabel XXI). În cazul creşterii volumului sudorii, concentraţia Na^+ poate ajunge la 100 mEq/l consecinţă a diminuării reabsorbţiei sodiului din *precursorul secreţiei*. Glandele sudoripare răspund prin scăderea eliminării sodiului şi la creşterea concentraţiei sanguine de aldosteron, iar tratamentul cu spironolactone măreşte excreţia sodiului chiar şi în cazul unei diete sărace în sodiu. Acţiunea aldosteronului se exercită prin creşterea cantităţii de sodiu reabsorbit în ductul proximal, care nu este permeabil la apă şi care nu răspunde la acţiunea ADH (asemănare cu bucla ansei Henle). Ouabaina, care inhibă Na^+—K^+—ATP—aza inhibă de asemenea tranferul sodiului din ductul proximal înapoi în sînge (29).

Cantitatea de cloruri variază cu vîrsta şi paralel cu concentraţia de Na^+, limita superioară a normalului nedepăşind 60-70 mmol/l (41) sau 40,0 mOsm/l (38). Odată cu creşterea ratei secreţiei se constată de asemenea o uşoară creştere a concentraţiei clorului. Excreţia sudorală a clorului şi a sodiului este semnificativ crescută în fibroza chistică a pancreasului (41).

TABELUL XXI

CONCENTRAȚIA Cl^-, Na^+ ȘI K^+ ÎN SUDOARE DUPĂ STIMULARE PILOCARPINICĂ
(REPRODUS DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

Vîrstă	Număr	Clor		Natriu		Kaliu	
		medie	S	medie	S	medie	S
Nou-născut de o zi	100	39	12,5	36	13	8	3
Copil 5 săptămîni—1 an	43	12,3	4,9	14,5	4,7	11,2	3,4
Copil 1—10 ani	107	15,3	8,1	19,5	8,1	9,6	2,8
Copil 10—16 ani	17	19,9	9,2	29,2	11,6	8,5	2,4
Adult 17—50 ani	63	29,7	17,7	46,8	21,5	8,6	2,9
Adult > 50 ani	65	38,9	12,7	60,0	7,5	—	—
Fibroză chistică (8 luni—17 ani)	40	111,3	16,7	104,4	16,5	16,5	8,1

Concentrația potasiului este mai mare decît cea plasmatică (8,6 mEq/l), ceea ce justifică ipoteza secreției parțiale la nivelul ductului prin schimb cu sodiul. În primul an de viață concentrația potasiului este mai crescută decît la adult. Creșterea secreției sudorale nu influențează sau scade chiar concentrația potasiului, care crește ca urmare a stimulării farmacologice sau termice, precum și în cazul unei diete fără sare (41).

Raportul Na^+/K^+ din sudoare (valoare medie de 5,23 la adult) nu scade în cazul administrării aldosteronului și de aceea s-a propus să fie utilizat ca indice al concentrației plasmatice de mineralocorticoizi (41).

Concentrația bicarbonatului în sudoare crește odată cu rata secreției, de la 0 la peste 35 mmol/l, fiind mult mai crescută în fibroza chistică a pancreasului (41).

Eliminările calciului în sudoare sînt de 0,44 mmol/l (17,6 mg/l) la copii și la 0,73 mmol/l (29 mg/l) la adulți și scad cu creșterea ratei de secreție sudorală (41).

Excreția normală de iod prin sudoare este mică (în medie 75 mmol/l sau 9,5 μg/l), în schimb este mult crescută în fibroza chistică (41).

Concentrația sulfaților (0,07-2,0mmol /l sau 7-190 mg/l), bromurilor (2,28—6,28 μmol/l sau 182-502 μg/l.), fluorurilor (11—95 μmol/l sau 0,2—1,8 mg/l) cunoaște de asemenea mari variații cu rata secreției sudorale.

Cantitatea de fosfor din sudoare variază foarte mult, în general găsindu-se valori mai mari la copii(147 μmol/l sau 4,6 mg/l) decît la adulți (7,7 μmol/l sau 0,24 mg/l) (41).

Concentrația magneziului (0,08 mmol/l sau 1,9 mg/l la copii și 0,13 mmol/l sau 3,2 mg/l la adulți), pare să nu fie influențată de rata secreției sudorale.

În sudoare se mai găsesc o serie de oligoelemente, în cantități foarte scăzute comparativ cu cele plasmatice, eliminările zilnice fiind următoarele: fier = 9 μmol (0,5 mg); cupru = 25 μmol (1,59 mg); zinc = 77,7 μmol (5,08 mg); nichel = 0,83 μmol (49 μg); mangan = 1,77 μmol (0,097 mg); cobalt = 0,29 μmol (0,017 mg); crom = 1,13 μmol (0,059 mg); molibden = 0,64 μmol (0,061 mg), seleniu = 4,3 μmol (0,34 mg) (41).

În ceea ce privește substanțele organice din sudoare reținem în primul rînd repartiția N total în sudoare: N total = 12-140 mmol/l (170-1 960 mg/l,), din care N ureic = 4-110 mmol/l (50-1 500 mg/l), N amoniacal = 0,7-25 mmol/l (10-350 mg/l) și N aminoacidic =0,7-7 mmol/l(10-100mg/l) (41).

Concentrația ureei (19,6 mmol/l) la niveluri scăzute de secreție sudorală este aproximativ de 4 ori mai mare decît în ser, valorile fiind însă numai de 1-2 ori mai mari decît cele serice în cazul unei rate crescute de secreție (41).

Excreția creatininei (41 μmol/l sau 4,6 mg/l) scade paralel cu scăderea ratei de secreție sudorală; la valori scăzute ale ratei de secreție concentrația creatininei în sudoare este mai ridicată decît în ser, iar la rate crescute de secreție este mai scăzută decît în ser.

Eliminările sudorale de amoniac variază foarte mult (0,7-25 mmol/l), datorită descompunerii ureei de către flora bacteriană, fiind în orice caz de 25-200 de ori mai crescute decît concentrația serică.

Concentrația aminoacizilor, variabilă după autori între 0,476 g/l și 2,65 g/l, este diferită în sudoare față de plasmă, concentrația cea mai mare fiind cea a serinei — cam de 10 ori mai mare decît cea plasmatică —, ceilalți aminoacizi fiind prezenți în cantități mai mici decît în plasmă (41). Conținutul în aminoacizi este mai mare în sudoarea produsă în timpul muncii comparativ cu cea produsă în mediul cald, deși calitativ pare să conțină aceiași aminoacizi.

Acidul urocanic ajunge în sudoare prin spălarea epidermei (41).

Concentrația acetilcolinei (40 nmol/l sau 6,5 μg/l) crește în sudoare — cam de 10 ori față de normal — în fibroza chistică.

Concentrația histaminei a fost găsită în sudoare între 85-180 mmol/l sau 9,5-20 μg/l).

Eliminarea sudorală a glucozei variabilă între 11-330 μmol/l sau 2-60 mg/l la copil și 150-940 μmol/l sau 27-170 mg/l la adult, este independentă de rata secreției sudorale și de concentrația plasmatică (41).

Excreția acidului piruvic (între 100-790 μmol/l sau 9-70 mg/l) este de aproximativ 10 ori mai mare în sudoare, comparativ cu valorile serice (41).

Acidul lactic, a cărui concentrație sudorală variază între 14-42 mmol/l sau 1,3-3,8 g/l la copil și 5,26-13,2 mmol /l sau 0,474-1,19 g/l la adult, rezultă din metabolismul anaerob al glucozei și al glicogenului la nivelul celulelor glandulare. Concentrația acidului lactic în sudoare este de 4-40 ori mai mare decît cea plasmatică (producere locală glandulară), iar sudoarea bărbaților este mai bogată în acid lactic comparativ cu cea a femeilor. Concentrația acidului lactic scade cu creșterea ratei de secreție sudorală, ajungînd la rate mari chiar sub 20 mmol/l, în timp ce la rate scăzute de secreție poate atinge chiar dublul (41).

Proteinele sînt reprezentate în majoritate de către glicoproteine. Prin metode imunologice s-au putut evidenția 16 fracțiuni proteice diferite, dintre care cea mai bine reprezentată este fracțiunea zinc-α_2-glicoproteină. În sudoare nu a putut fi identificată fracțiunea IgM, în schimb, se găsesc IgG, IgA și IgE (41).

Dintre enzime, doar fosfataza alcalină a putut fi depistată în secreția eccrină.

Sudoarea mai conține prostaglandine (în medie 1,76 nmol/l sau 0,62 μg/l), acizi grași (izobutiric, izovaleric, caproic, propionic etc.) în cantități mici și variabile.

În sfîrșit, în sudoare se mai găsesc vitamine (C, B_1, B_2, PP, acid pantotenic), acid citric, acid formic, acid uric etc.

Mecanismele secreţiei sudorale

Mecanismele secreţiei sudorale sînt complexe şi încă insuficient cunoscute, mai ales în ceea ce priveşte glandele apocrine.

Unii autori au subliniat anumite analogii structurale şi funcţionale între glandele sudoripare eccrine şi nefroni. Astfel atît glandele sudoripare cît şi nefronii elaborează produsul lor din plasma sanguină, glandele sudoripare la fel ca şi glomerulii sînt înconjurate la bază de o reţea capilară şi în ambele structuri presiunea sanguină şi debitul sanguin prin capilare controlează rata filtrării, atît direct, cît şi indirect prin intermediul sistemului nervos central. Dar urina este hipertonă, deoarece se concentrează în tubii distali, în timp ce sudoarea este hipotonă, din cauză că sistemul activ —Na^+-K^+ATP-aza — este prezent în segmentul contort şi tubul proximal al glandelor sudoripare, în timp ce ductul glomerular distal are o activitate secretorie doar de 1/10 comparativ cu cea tubulară şi, deci, are doar o valoare minimă în transportul Na^+ (29).

Segmentul contort al glandei sudoripare poate fi comparat din punct de vedere funcţional cu porţiunea largă a ansei Henle, deoarece la acest nivel este reabsorbit Na^+, iar cînd secreţia ajunge în ductul proximal presiunea osmotică a lichidului a scăzut la mai puţin de 150 mOsm/l (analog cu ceea ce se produce şi în tubii renali).

Cercetările efectuate la bolnavi cu hipertensiune renală şi esenţială şi la un lot de martori sănătoşi nu au evidenţiat nici o diferenţă în privinţa concentraţiei Na^+ din sudoare la cele 3 loturi, media valorilor fiind de 28 mEq/l. Aceste cercetări dovedesc absenţa vreunei corelaţii între concentraţia Na^+ din sudoare şi presiunea sanguină şi sugerează că sistemul renină-angiotensină-aldosteron nu influenţează secreţia sudorală.

Din cele prezentate reiese concluzia că glandele sudoripare ar putea fi considerate din punct de vedere funcţional analoage nefronului lipsit de funcţia unui tub distal şi colector, fapt confirmat şi de lipsa de efect a ADH asupra excreţiei Na^+ în sudoare.

Sudoarea este considerată ca o adevărată secreţie şi nu ca un ultrafiltrat plasmatic, dovadă fiind producerea ei şi atunci cînd presiunea sanguină este extrem de scăzută (experimental prin diverse procedee de ocluzie), precum şi faptul că are o concentraţie osmolară inferioară celei a plasmei (38). Un alt argument pentru considerarea sudorii ca o secreţie este faptul că presiunea de secreţie sudorală este mai mare de 250 mm Hg (24). Secreţia glandelor eccrine este iniţial izotonă cu plasma şi ulterior, străbătînd un lung canal de excreţie, ca urmare a reabsorbţiei Na^+ şi Cl^-, se ajunge la un lichid hipoton faţă de plasmă (densitate 1 002-1 003). Cînd scade rata secreţiei sudorale concentraţiile Na^+ şi a Cl^- din sudoare sînt foarte scăzute, ajungînd pînă la 5 mEq/l, deoarece ambii ioni sînt intens reabsorbiţi, iar cînd creşte rata secreţiei sudorale reabsorbţia Na^+ şi a Cl^- nu creşte corespunzător şi de aceea concentraţiile în sudoare pot creşte pînă aproape de nivelul celor plasmatice.

Picăturile de lichid secretate în lumenul glandular sînt pompate periodic spre suprafaţa tegumentului, ca urmare a activităţii celulelor contractile din structura ducturilor. Ejecţia se produce simultan în cele mai multe arii tegumentare, un argument important în favoarea existenţei unui control neural al sudoraţiei. Rata de pompare ciclică are o frecvenţă variabilă între 1-2 contracţii/minut — limita inferioară — şi 16-20 contracţii/minut — limita superioară, —, ciclurile avînd durata de cîteva minute, durata şi frecvenţa contracţiilor reflectîndu-se în rata secreţiei sudorale. Aceşti parame-

tri reprezintă probabil oscilaţii şi/sau ajustări prin mecanismele neurogene de control.

Reglarea secreţiei sudorale

Reglarea secreţiei sudorale este mai bine studiată la nivelul glandelor eccrine, a căror activitate este controlată prin mecanisme nervoase şi umorale.

Controlul nervos al secreţiei sudorale eccrine

Controlul nervos al secreţiei sudorale eccrine implică circuite reflexe segmentare, avînd centrii în regiunea medulară şi/sau circuite reflexe suprasegmentare, cu centrii supramedulari (12).

a. Circuitele reflexe segmentare

Circuitele reflexe segmentare sînt deservite de receptori, care fac parte din grupa exteroceptorilor şi sînt comuni cu termoreceptorii (sudoraţia termoreglatoare), algoreceptorii (sudoraţia algogenă), presoreceptorii (sudoraţia de postură) sau chiar cu receptorii gustativi (sudoraţia gustativă). Căile aferente sînt reprezentate de fibre senzoriale şi senzitive ale nervilor somatici şi cranieni.

Centrii medulari sînt reprezentaţi de neuroni situaţi în coarnele intermediolaterale spinale din următoarele segmente (4):

— D_1-D_4 din care pornesc fibre preganglionare ce fac sinapsă în ganglionul cervical superior (parţial şi în cel mijlociu), de unde pleacă apoi fibrele postganglionare colinergice (o excepţie de la regula generală, în ceea ce priveşte mediatorul), care iau calea nervului trigemen şi a nervilor cervicali (C_2-C_4), distribuindu-se tegumentului feţei, capului, gîtului şi toracelui superior (C_5-C_6). Studii recente ale inervaţiei glandelor sudoripare ale feţei (secţionarea nervilor V, VII, a plexurilor perivasculare pericarotidiene) au confirmat originea simpatică a inervaţiei vegetative, existenţa unei inervaţii duble (fibre simpatice care împrumută traectul nervului trigemen distal de ganglionul Gasser şi fibre care însoţesc artera carotidă externă şi ramurile sale), ceea ce face în cazul unei întreruperi sau insuficienţe a uneia să existe posibilitatea stimulării de către cealaltă sursă (17)

— D_4-D_8 din care pleacă fibrele preganglionare care fac sinapsa în ganglionul cervical inferior, primul şi al doilea ganglion toracic, de unde pleacă apoi fibrele postganglionare care inervează glandele eccrine ale membrelor superioare;

—D_5-D_{12}, din care îşi au originea fibrele preganglionare care fac sinapsă în ganglionii toracici, de unde pleacă apoi fibrele postganglionare ce inervează glandele sudoripare ale triunchiului;

— D_{10}-L_3, ale căror fibre preganglionare fac sinapsă în ganglionii lombari L_2-L_4 şi ale căror fibre postganglionare inervează glandele sudoripare de la nivelul tegumentelor membrelor inferioare.

Căile eferente aparţin sistemului nervos vegetativ simpatic şi se distribuie glandelor sudoripare eccrine de la nivelul feţei, trunchiului şi membrelor. Aceste glande posedă o inervaţie bogată vegetativă exclusiv simpatică (38), denervarea simpatică determinînd dispariţia completă a sudoraţiei în regiunea denervată. Cu toate acestea comportamentul glandelor sudoripare la droguri este similar cu cel al structurilor inervate de parasimpatic (neinfluenţate de epinefrină, stimulate de pilocarpină şi paralizate de atropină), ceea ce a făcut să se conchidă că, spre deosebire de celelalte fibre simpatice, cele care inervează glandele sudoripare constituie o excepţie, fiind colinergice şi eliberînd acetilcolină la nivelul terminaţiilor fibrei postganglionare (4). Spre deosebire însă de alte structuri cu

inervaţie colinergică, glandele sudoripare nu se supun legii lui Cannon, în sensul că responsivitatea lor faţă de mediator nu creşte după denervare. Inervaţia simpatică sudorală la om prezintă o distribuţie oarecum metamerică, „dermatoamele simpatice" necoincizînd însă cu dermatoamele sensibilităţii, fiind mult mai imprecis delimitate, avînd o formă neregulată, asimetrică şi cu o mai mare suprapunere a inervaţiei (fibre sosind de la cel puţin doi ganglioni, sau fibre postganglionare de la un singur neuron care fac sinapsă cu mai mulţi neuroni şi inervează deci mai multe dermatoame, ceea ce explică de ce secţionarea a 1-2 rădăcini nervoase nu determină anhidroză în segmentul respectiv).

Cîteva glande, în special cele din regiunea palmară şi plantară, posedă de asemenea şi o inervaţie adrenergică (29), glandele răspunzînd într-o oarecare măsură şi la stimuli adrenergici, probabil prin intermediul celulelor mioepiteliale sau prin creşterea permeabilităţii membranelor celulare (4).

b. *Centrii supramedulari*

Centrii supramedulari prezenţi la diferite niveluri ale sistemului nervos central, controlează centrii medulari simpatici ai sudoraţiei, exercitînd efecte activatoare sau inhibitoare (6) (42).

Centrii excitatori ai sudoraţiei ar fi localizaţi în aria senzitivo-motorie, ariile limbice anterioare şi infralimbice ale scoarţei cerebrale, talamusul dorsal, hipotalamusul anterior şi formaţiunea laterală a mezencefalului, iar centrii inhibitori ar fi localizaţi în lobul frontal, hipocamp, nucleul caudat, lobul anterior al cerebelului şi formaţiunea reticulată ventro-mediană (42).

Hipersudoraţia poate fi produsă la om prin stimularea ariei precentrale inferioare, iar în aria 6 (Brodman) ar exista chiar o reprezentare somatotopică a activităţii sudorale, alături de cea vasomotorie şi pilomotorie. De asemenea, în stadiul iniţial al efortului fizic, sudoraţia este aparent declanşată de impulsuri pornind din cortexul motor, deoarece ea se produce înainte de supraîncălzirea organismului (24), moment în care devine predominantă influenţa hipotalamusului.

Intervenţia cortexului şi a formaţiunilor implicate în stările afectivo-emoţionale şi în stresul emoţional (sistemul limbic) este de asemenea dovedită, în special în controlul secreţiei sudorale „emoţionale".

Nucleul strio-palidal, prin cele două componente ale sale (inhibitoare şi excitatoare), este considerat ca un centru reglator atît al centrilor excitatori cît şi al celor inhibitori ai sudoraţiei, facilitînd descărcările unor centri sudorali excitatori şi inhibînd descărcările pornite de la alţi centri inhibitori.

Hipocampul ar fi un centru inhibitor al sudoraţiei şi, prin conexiunile sale importante cu corpii mamilari, ar face ca şi aceştia să fie consideraţi ca centri sudorali inhibitori (6).

Hipotalamusul controlează activitatea centrilor reflecşi medulari, în special pentru excitaţiile termice, hipotalamusul anterior ar exercita efecte excitatorii asupra sudoraţiei, fiind considerat dealtfel centrul cu cea mai puternică influenţă excitatorie, în timp ce la nivelul hipotalamusului posterior ar exista un centru inhibitor. În general rolul hipotalamusului în secreţia sudorală este foarte important şi strîns legat de funcţia de termoreglare. Dealtfel, acest fapt este atestat nu numai de multiple fapte experimentale ci şi de interconexiunile anatomice directe ale hipotalamusului cu coarnele intermedio-laterale medulare. Într-adevăr, hipotalamusul este legat de coarnele intermediolaterale medulare prin două sisteme:

— tracturile hipotalamo-tegmentale neîncrucişate, care trec prin substanţa

cenușie reticulată a punții și bulbului, incluzînd și fasciculul longitudinal Schütz (coboară la nucleul tegmental dorsal ipsilateral și la nucleii diverșilor nervi cranieni) și

— tracturile reticulo-spinale mediale și laterale, primele, avînd originea în nucleul tegmental dorsal și conținînd fibre încrucișate și directe, coboară în măduvă și fac sinapsă cu neuronii intermediolaterali și secundele, probabil încrucișate, pleacă din porțiunea medie pontină, medioventral de nucleul trigemenului motor și, după decusație, coboară medial față de rădăcina descendentă a trigemenului, ajungînd la nivelul bulbului, lateral de nucleul ambiguu și apoi în măduvă la neuronii intermediolaterali.

Patologia neurologică sugerează că în regiunea bulbară fibrele care inervează glandele sudoripare s-ar grupa după o anumită somatotopie, în sensul că cele corespunzînd extremității cefalice ar forma un fascicul distinct ipsilateral în porțiunea laterală bulbară, iar cele corespunzînd membrelor inferioare ar ocupa o poziție mai medială (6).

La nivelul talamusului dorsal ar exista un centru excitator al sudorației, iar la nivelul nucleului caudat ar exista neuroni cu efecte inhibitoare asupra sudorației.

La nivelul mezencefalului, mai exact în formațiunea reticulată laterală, s-a evidențiat existența unui centru excitator al sudorației, în timp ce în formațiunea reticulată ventromediană s-a identificat existența unui centru inhibitor destul de puternic, a cărui acțiune ar fi contracarată numai de centrul excitator din hipotalamusul anterior. Lobul anterior al cerebelului ar exercita de asemenea efect inhibitor asupra secreției sudorale.

Căile ascendente centrale care leagă diferiții centri reglatori nu sînt bine individualizate, mai bine stabilite fiind căile descendente centrale: cortico-pontine, cortico-spinale, rubro-spinale și vestibulo-spinale.

Calea finală comună prin care se realizează controlul nervos al sudorației este constituită de neuronii simpatici din coarnele intermediolaterale medulare. La acest nivel descărcările neuronale sînt modulate de influențe centrale, dovadă fiind rezultatele care arată că în cazul secțiunilor medulare neuronii vegetativi medulari, eliberați de sub controlul centrilor superiori, își recîștigă după un timp variabil automatismul funcțional.

Numeroase cercetări au încercat să stabilească corelații între anumite tulburări ale secreției sudorale și lezarea preferențială a fibrelor nervoase (lezarea fibrelor preganglionare ar produce dereglarea reflexului de sudorație la stimuli calzi, iar lezarea fibrei postganglionare ar determina pierderea și a sudorației produse prin excitanți locali farmacodinamici) (3), dar rezultatele obținute nu sînt concludente.

Controlul umoral al secreției sudorale eccrine

Controlul umoral al secreției sudorale eccrine se realizează prin modificările temperaturii și presiunii osmotice ale sîngelui. Ambele categorii de modificări, dintre care temperatura sîngelui ar fi chiar mai importantă decît reglarea nervoasă (12), influențează receptorii hipotalamici (termoreceptorii și osmoreceptorii centrali), care, prin centrul excitator din hipotalamusul anterior și centrul inhibitor al sudorației din hipotalamusul posterior, avînd drept căi descendente fasciculele hipotalamo-reticulare și reticulo-spinale, influențează centrii vegetativi medulari.

Controlul activității secretorii a glandelor apocrine

Controlul activității secretorii a glandelor apocrine este mai puțin cunoscut din cauza dificultăților de studiu. Se

pare că aceste glande nu posedă o inervaţie vegetativă colinergică ca glandele eccrine, deoarece fibrele care le inervează nu conţin colinesterază şi activitatea glandulară nu este paralizată de atropină. Intensificarea activităţii glandelor apocrine, ca urmare a stimulării adrenergice prin stresuri emoţionale (frică, anxietate, activitate sexuală, stimuli algogeni etc.), constituind aşa numita sudoraţie „psihică", a fost considerată ca o dovadă că secreţia glandelor apocrine ar fi controlată de către fibre adrenergice. Mai probabilă apare însă ipoteza că activitatea acestor glande ar fi controlată de către catecolaminele circulante, a căror concentraţie creşte în condiţiile în care este stimulată şi secreţia glandelor apocrine.

Fiziopatologia sudoraţiei

Numeroase cauze — unele rămînînd încă necunoscute — pot determina tulburarea secreţiei sudorale, fie în sensul creşterii ei — sindroamele de hiperhidroză —, fie în sensul scăderii ei — sindroamele de hipo- sau anhidroză—, după cum se poate ca secreţia să fie normală, dar să existe tulburări ale eliminării secreţiei sudorale sau tulburări ale compoziţiei secreţiei sudorale.

I. Tulburările cantitative ale secreţiei sudorale

Tulburările cantitative ale secreţiei sudorale pot fi caracterizate prin hiperhidroze sau hipo- şi anhidroze.

1. Sindroamele hiperhidrozice

Sindroamele hiperhidrozice (hipersudoraţia) constau într-o secreţie exagerată de sudoare. Sindroamele hiperhidrozice generalizate se întîlnesc în cursul diferitelor boli acute (reumatism acut, febră tifoidă, pneumonie, gripă etc.), mai ales la începutul convalescenţei, în cursul unor boli cronice (gută) şi caşectizante (ftizia), în cursul unor boli nervoase (hemiplegie, tabes, vagotonie), la obezi, în intoxicaţii, stări febrile, de şoc. Sindroamele hiperhidrozice localizate (epihidroze) sînt datorate leziunilor nervoase centrale sau periferice şi sînt localizate în special la palme şi plante (hiperhidroza palmoplantară) şi axile (hiperhidroza axilară).

Hipersudoraţia se întîlneşte în multe sindroame sau afecţiuni, cele mai importante fiind următoarele (3) (4) (6) (23):

a) *Hiperhidroza esenţială* este caracterizată prin sudoraţie excesivă a unor segmente ale corpului (cel mai adesea palmele, plantele şi axilele) sau chiar a întregului corp, de etiologie necunoscută (26). Este considerată ca o trofonevroză sau ca o distonie neurovegetativă, care, în lipsa unei etiologii cunoscute, a fost atribuită de unii autori unor anomalii ale ariilor corticale care controlează sudoraţia sau unor anomalii anatomice, sau mai degrabă funcţionale, ale fibrelor descendente din aceste arii (13) (20), fapt contestat însă de alţi autori.

Mecanismul patogenic al hiperhidrozei esenţiale este însă cert corelat cu o hiperactivitate simpaticotonă, care determină intensificarea secreţiei sudorale. Datele mai recente (11) sugerează că în această tulburare generalizată a sistemului simpatic ar fi predominant implicate vasele capilare, ceea ce s-ar traduce clinic printr-o sudoraţie excesivă. În acest sens ar pleda şi faptul că în lipsa unei etiopatogenii cunoscute, încercările terapeutice de blocare farmacologică a activităţii glandelor sudoripare cu α-simpaticolitice au rămas încă nesatisfăcătoare, simpatectomia regională fiind singura metodă eficace (25).

Boala debutează în copilărie, deşi este de obicei intensificată şi agravată la pubertate, iar netratată persistă toată viaţa. Secreţia sudorală este crescută în condiţii de repaus psihofizic, nu este influenţată de temperatura ridicată, dar este accentuată de frig şi stările emoţionale.

Nu s-au găsit modificări patologice ale constituenţilor sudorii, sau ale morfologiei glandelor sudoripare (4).

b) *Sindromul Frey* constă în hipersudoraţie însoţită de vasodilataţie, cauzalgie, piloerecţie şi uneori hiperpigmentare în teritoriul inervat de nervul auriculotemporal (27), simptomele apărînd în special în timpul masticaţiei.

În explicarea etiopatogeniei sindromului, ipoteza avansată iniţial a unei creşteri misdirecţionale după o leziune sau secţiune a nervului începe să piardă terenul (3). Ulterior, s-au mai descris şi alte sindroame înrudite cu sindromul Frey, caracterizate printr-o hipersudoraţie mai extinsă la întreaga hemifaţă, regiunea cervicală şi/sau membrul superior.

c) *Hiperhidroza din epilepsie* este întîlnită în special în cadrul simptomatologiei crizelor din epilepsia vegetativă sau diencefalică. S-au descris şi cazuri în care hiperhidroza localizată constituia un simptom al unei crize epileptice (criza vegetativă), sau al unei epilepsii generalizate. În alte cazuri hiperhidroza apărea ca echivalenţă epileptică sau preceda crizele jacksoniene motorii sau, în sfîrşit, constituia singura manifestare de epilepsie, care persista uneori ca unic simptom timp îndelungat (3) (4).

d) *Hiperhidroza din pierderile de conştienţă neepileptice* (sincopele vasovagale, sincopele de micţiune, coma hipoglicemică spontană sau indusă medicamentos, coma hipercapnică etc.) este destul de frecvent întîlnită şi are intensităţi diferite de la minimă pînă la extremă.

e) *Hiperhidroza din cauzalgie* sau alte leziuni ale nervilor periferici (median, sciatic etc.), obişnuit de natură traumatică, este caracterizată prin faptul că în zona lezată, pe lîngă hipersudoraţie (uneori excesivă), există hipoestezie parţială, iar subiectiv bolnavul acuză dureri intense de tip arsură sau înţepătură. S-a sugerat că un factor al cauzalgiei ar fi dezvoltarea la nivelul leziunii a unei sinapse între fibrele aferente somatice şi cele eferente simpatice (23).

Rareori chiar simpla compresiune asupra unui nerv periferic (coastă cervicală, osteom etc.) poate determina hipersudoraţie în regiunea corespunzătoare a membrului superior.

f) *Hiperhidroza din unele leziuni ale nervilor cranieni*, cum ar fi facialul (sindromul coardei timpanului) şi trigemenul (sindromul auriculotemporal) este explicată printr-un mecanism de stimulare încrucişată între fibrele parasimpatice salivare şi cele simpatice sudorale (12).

g) *Hiperhidroza din intoxicatii cu heroină* (la copii imaturi născuţi din mame toxicomane), compuşi mercuriali, agenţi colinergici, pilocarpină, anticolinesterazice (insectofungicide, pesticide), alcool (datorată probabil sevrajului) sau hiperhidroza din unele tratamente cu derivaţi ai acidului acetilsalicilic (antinevralgice, Fasconal, Chinaspin, Cafaspin, Sedergin etc.) sau ai acidului salicilic (Salicilamide, Saldoren, Antidoren etc.).

h) *Hiperhidroza din unele leziuni medulare* manifestate prin hemiplegii sau paraplegii constă în hipersudoraţie în teritoriul afectat (hemihiperhidroza); de asemenea în faza de automatism a sindromului de secţiune medulară apare o hiperhidroză în teritoriul sublezional. S-a observat o sudoraţie excesivă, localizată la umeri, braţe şi torace şi la pacienţii cu scolioze grave,

dar nu s-a precizat dacă este consecința lezării măduvei spinării sau a fibrelor eferente simpatice preganglionare.

i) *Hiperhidroza din unele leziuni nervoase suprabulbare*, mai rar întîlnită, a fost descrisă în cazuri de infarcte ale cortexului insular cu hiperhidroză controlaterală (4), leziuni postencefalitice corticale, tumori ale ventriculului III sau ale ventriculilor laterali, tumorile de aripă mică sfenoidă (6) însoțite de hiperhidroză.

j) *Hiperhidroza din unele boli degenerative neurologice* (siringomielie, boala Parkinson — în special hiperhidroza feței — și distrofia miotonică Steinert). S-a observat de asemenea hiperhidroză localizată la față și la gît la pacienții cu boala Parkinson netratați, în timp ce după intervențiile neurochirurgicale talamice pentru tratamentul bolii Parkinson, distoniei, torticolisului se produce ptoză palpebrală, mioză și anhidroză de partea leziunii (4).

k) *Hiperhidroza din diferite afecțiuni cardiovasculare funcționale sau organice*: acrocianoză, acrodinie infantilă, migrenă, fistule arterio-venoase, arteriopatii periferice (în faza de vasoconstricție cu distrofie simpatică reflexă), sau cea din bolile cardiace congenitale, în care ar avea valoare de semnal al iminenței intrării în insuficiență cardiacă (4).

l) *Hiperhidroza din unele boli endocrine* (tirotoxicoză, diabet zaharat, hiperinsulinism etc.).

m) *Hiperhidroza din unele boli infecțioase* (bruceloză, tuberculoză, stări febrile infecțioase, tetanos, tifos exantematic etc.) este atribuită unei hiperfuncții simpatice (23).

n) *Hiperhidroza din unele displazii ectodermice* rare (angiomul sudoripar dureros, limfangiectazia gastro-enteropată) este localizată și însoțește alte simptome (1).

o) *Hiperhidroza din unele boli metabolice* (gută) sau cea din acrodinie este explicată printr-o hiperfuncție simpatică.

p) *Hiperhidroza din unele boli dermatologice*: infecții cutanate, micoze (pitiriazis versicolor, eritrasma, epidermofiții), eczemă și pomfolix (dermatoză buloasă inflamatorie acută).

r) *Hiperhidroza din unele colagenoze* cum ar fi poliartrita reumatoidă constă în hipersecreție sudorală în vecinătatea articulațiilor afectate și este atribuită mononevritei.

s) *Hiperhidroza din unele boli maligne*: feocromocitom, metastaze, tumori hipotalamice (este probabil consecința descărcării unor cantități crescute de epinefrină).

ș) *Hiperhidroza din sindromul Riley-Day* (disautonomia familială), însoțește indiferența la durere, instabilitatea emoțională, hiposecreția lacrimală, ulcerele corneene, întîrzierea mintală, hipo- sau hipertensiunea sistemică, ataxia, modificările EEG. Boala este probabil consecința unor leziuni la nivelul ganglionilor spinali, cordoanelor posterioare medulare și formațiunii reticulate din trunchiul cerebral.

t) *Hiperhidroza observată în unele stări dureroase intense* (șoc traumatic), transsecțiuni medulare, stresuri emoționale, stările de rău astmatic, după intervenții chirurgicale pe regiunea parotidiană (explicată prin difuzia acetilcolinei eliberate prin hiperactivitatea nervilor glandei parotide) (23) sau după traumatisme cranio-cerebrale (3).

2. Sindroamele hipo- și anhidrozice

Sindroamele hipo- și anhidrozice pot fi localizate sau generalizate și însoțesc frecvent afecțiunile neurale organice centrale și periferice (3) (4) (23):

a) *Anhidroza congenitală*, datorată ageneziei congenitale a glandelor sudoripare (14), o boală transmisă dominant sau recesiv, este asociată cu aplazia glandelor sebacee și mucoase, hipotricoză și hipo- sau anodonție, sindrom complex cunoscut sub numele de Christ-Siemens-Touraine.

b) *Hipoanhidroza din boli ale sistemului nervos periferic* (nevrite, polinevrite, sindrom Guillain-Barré) interesează teritoriul nervului afectat, hiposudoraţia suprapunîndu-se zonei de hipoestezie şi constituind un semn valoros în expertiza şi prognosticul bolii, deoarece secvenţial este secundară regenerării nervoase (3); uneori în zonele vecine se observă hipersudoraţie ca mecanism compensator.

c) *Anhidroza din sindromul indiferenţei congenitale la durere* se însoţeşte şi de alte reacţii vegetative la incitaţii algogene (14).

d) *Anhidroza din lepra cutanată*, unul din semnele precoce util pentru diagnostic (3), este explicată prin afectarea nervilor periferici (28).

e) *Anhidroza din unele boli endocrine* (diabet) este prezentă mai ales la nivelul membrelor inferioare şi al trunchiului şi este consecinţa neuropatiei diabetice.

f) *Anhidroza din amiloidoză şi paraamiloidoză*, mielom multiplu sau leziunile musculare întinse este uneori expresia unei nevrite infraclinice.

g) *Anhidroza din leziunile medulare* (paraplegii, stadiul acut al sindromului de secţiune totală medulară etc.) prezentă la nivelul leziunii este datorată interesării coarnelor intermediolaterale, iar sublezional sudoraţia poate fi prezentă sau chiar exagerată (în cazuri de secţiune medulară parţială se produce numai o diminuare a sudoraţiei) (6).

h) *Anhidroza din leziunile supramedulare*, cum ar fi sindroamele bulbare şi pontine (infarct bulbar lateral, siringomielie etc.) sau după intervenţii pe talamus pentru sindroame extrapiramidale este explicată prin interesarea căilor vegetative descendente (4).

i) *Anhidroza din unele anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central* (anencefalie, encefalocel mare, hidrocefalie gravă internă sau externă) este proporţională cu intensitatea leziunilor.

j) *Anhidroza din unele boli demielinizante ale sistemului nervos central*, cum ar fi scleroza multiplă, este parţială (în jumătatea inferioară a corpului) sau generalizată şi proporţională cu gravitatea bolii, fiind consecinţa lezării fibrelor sudoromotorii descendente sau a centrilor supramedulari de către plăcile demielinizante.

k) *Anhidroza din hipotensiunea ortostatică esenţială* (sindromul Shy-Drager), poate fi parţială sau totală şi se datorează lezării (degenerescenţei) coarnelor intermediolaterale medulare şi, deci, abolirii reflexului secretor (şi vasomotor care explică producerea hipotensiunii).

l) *Anhidroza din unele boli ale colagenului* (artrita reumatoidă, periarterita nodoasă sau sclerodermia) este datorată afectării glandelor sudoripare.

m) *Anhidroza din leziuni ale sistemului nervos vegetativ simpatic* (sindromul Claude Bernard-Horner) este localizată de obicei de partea leziunii (hemifacială), însoţeşte mioza, ptoza palpebrală şi vasodilataţia ipsilaterală a vaselor feţei şi este atribuită lezării căilor sau centrilor simpatici cervicali care asigură reflexul irido-dilatator şi secreţia sudorală în hemifaţa respectivă.

n) *Anhidroza consecutivă administrării unor droguri:* ganglioplegice (derivaţii de hexametoniu), anticolinergice sau parasimpaticolitice (atropina, beladona), substanţe antiparkinsoniene, substanţe tranchilizante, α-blocante adrenergice (regitină, rezerpină, alcaloizi din secara cornută etc.)

o) *Anhidroza din sindromul Holmes-Adie*, de etiologie nedeterminată, cu debut brusc, este unilaterală şi se însoţeşte de midriază, anizocorie, abolirea reflexului fotomotor, areflexie osteotendinoasă.

p) *Anhidroza după şocul caloric*, reprodusă şi experimental, situaţie în care eforturile mici determină supra-

încălzirea organismului cu apariția tulburărilor consecutive (uneori pînă la stări comatoase și confuzive).

r) *Anhidroza din unele afecțiuni dermatologice* cum ar fi: displazia ectodermică congenitală (putînd fi generalizată, parțială sau în tablă de șah), eczemă, impetigo, lichen plan, psoriazis și în special diskeratoze difuze, este însoțită și de prurit și se datorează alterării glandelor sudoripare.

II. Tulburările eliminării sudorii

Tulburările eliminării sudorii sînt caracterizate prin faptul că secreția glandelor sudoripare este normală, dar eliminarea ei este deficitară din cauza blocării (obstruării) conductului glandular.

Obstruarea canalului glandelor eccrine, cunoscută în clinică sub denumirea de miliaria, se întîlnește în cursul evoluției bolilor febrile, după sudorații abundente, după expuneri îndelungate la temperaturi ridicate și după administrarea de droguri parasimpaticomimetice. În funcție de nivelul la care se produce, obstrucția poate avea 3 forme clinice:

— miliaria cristalină, caracterizată prin prezența la suprafața tegumentului a unor vezicule de mărimea gămăliei de ac, pline cu lichid clar, apos, apare în cazul expunerii la temperaturi ridicate, ca urmare a obstruării orificiului cutanat al ductului sudoripar din cauza umflării celulelor cornoase care înconjoară porul sudoripar, consecutiv eliminărilor crescute de sudoare. În mod compensator glandele sudoripare vecine intacte secretă în exces, astfel că tegumentul chiar în zonele afectate se menține umed;

— miliaria roșie, este un stadiu mai avansat în care, ca urmare a ruperii peretelui ductului sudoripar, se formează vezicule intraepidermice înconjurate de o zonă eritematoasă, deoarece lichidul sudoral provoacă o reacție inflamatorie chimică pericanaliculară; clinic miliaria roșie se manifestă printr-o erupție papuloasă, în centrul fiecărei papule existînd un pseudochist;

— miliaria profundă este consecința obstrucției ductului sudoripar în profunzime, la nivelul joncțiunii dermo-epidermice și se manifestă prin prezența unor vezicule subepidermice nepruriginoase.

III. Tulburările calitative ale secreției sudorale

Tulburările calitative ale secreției sudorale sînt caracterizate prin modificări ale compoziției secreției sudorale, cele mai cunoscute fiind (32 bis):

a) *Bromhidroza* (osmhidroza) caracterizată printr-o hipersecreție eccrină (hiperhidroză) și apocrină fetidă, predominant axilar, genital, palmar și plantar. Mirosul neplăcut al sudorii este rezultatul mai multor factori: hiperhidroza, secreția sebacee, descompunerea celulelor keratinizate, modificări produse de fungi și/sau bacterii cu eliberarea de acizi grași volatili, eliminarea prin sudoare a unor esențe volatile de origine alimentară sau medicamentoasă.

b) *Hematohidroza* se evidențiază printr-un amestec al sudorii cu sînge, sindromul fiind datorat unei hemoragii a glandelor sudoripare, rezultat al unei stări nevrotice sau al unor infecții.

c) *Cromhidroza* se manifestă printr-o colorație spontană anormală a sudorii (cea mai frecventă fiind culoarea galbenă, dar și brună, cenușie, albastră și chiar neagră). Culoarea anormală apare cu precădere vara și se datorează concentrației crescute de lipofuscină în secreția glandelor apocrine, produsă sub influența factorilor psihoemoționali intenși (bucurie, teamă, supărare etc.).

Alteori colorația sudorii este normală cînd ajunge pe tegument, colorația anormală apărînd ca urmare a oxidării în contactul cu aerul a unui cromogen prezent în sudoare (în cazul colorației albastre piocianina, în cazul colorației roșii — mai frecventă în axile — ca rezultat al bacteriilor sau micozelor cromogene — legothrix).

d) *Mucoviscidoza* este caracterizată prin alterarea echilibrului dintre componentele normale ale sudorii, în special datorită eliminărilor crescute de clorură de sodiu, care depășesc 70—80 mEq/l. Eliminările crescute de clorură de sodiu (concomitent și prin salivă și unghii), dacă nu sînt compensate, determină tulburări mergînd pînă la tulburări neuropsihice intense.

e) *Odorul schizofrenicilor* este datorat prezenței în sudoare a acidului metil-hexonic (trans-3, metil-3-hexonic).

f) *Concentrația de aminoacizi* este în general crescută în sudoarea bolnavilor cu degenerescență hepatolenticulară, datorită în special creșterii concentrației prolinei și citrulinei, care de altfel se elimină și prin urină în cantități crescute.

g) *Modificări calitative ale sudorii pot fi datorate și unor intoxicații* cu substanțe medicamentoase (Fenobarbital, Veronal, Noxiron, Metadonă, dihidrocodeină, mepromazină, meprobamat, metilbromatropină, antalcool, Atebrină, Dobriden, Tofranil etc.), care, eliminîndu-se în cantități crescute prin sudoare, produc necroza glandei și a țesutului adiacent, determinînd în final o dermatită eruptivă cu distrugerea glandelor și anhidroză.

EXCREŢIA DIGESTIVĂ

Tubul digestiv reprezintă o cale importantă de excreţie pentru anumiţi constituenţi În tubul digestiv se secretă zilnic de către diversele glande digestive. peste 8 litri de sucuri (salivă, suc gastric, suc pancreatic, bilă, secreţii intestinale), în care, în afară de apă şi electroliţi, se găsesc enzimele digestive şi o serie variată de alte substanţe. Dar atît apa cît şi electroliţii sînt reabsorbiţi aproape în totalitate şi de aceea în condiţii fiziologice tubul digestiv nu reprezintă o cale de eliminare a lichidelor electrolitice din organism. În schimb, în condiţii patologice în care reabsorbţia acestor lichide este tulburată, se pot produce grave alterări ale echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic (a se vedea „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei volumului şi osmolalităţii lichidelor organismului" şi „Funcţiile renale în menţinerea homeostaziei acido-bazice"). Tubul digestiv reprezintă calea fiziologică principală de excreţie a pigmenţilor biliari, rezultaţi prin catabolismul hemoproteinelor şi, într-o mai mică măsură, a sărurilor biliare şi a colesterolului, care se elimină prin bilă şi sînt parţial (colesterol) sau aproape total (sărurile biliare) reabsorbţi. Alterarea procesului complex de excreţie a pigmenţilor biliari cu acumularea lor consecutivă în organism determină sindromul icteric.

Prin secreţiile digestive se mai elimină din organism şi anumite substanţe străine nemetabolizabile (toxice sau netoxice), introduse în scop diagnostic sau terapeutic, sau produse ca urmare a unor tulburări metabolice. Această funcţie importantă pentru protecţia organismului se alterează în diverse stări patologice, în care rinichii insuficienţi nu mai pot realiza epurarea organismului de anumiţi produşi de catabolism. Astfel, în stările uremice se produce eliminarea vicariantă în tubul digestiv a ureei şi a altor produşi de catabolism, mecanism compensator care nu poate înlocui funcţia renală deficitară, în schimb, provoacă alterări digestive funcţionale şi chiar structurale (a se vedea „Insuficienţa renală cronică").

Excreţia salivară

Saliva, produsul activităţii glandelor salivare mari (parotide, submaxilare şi sublinguale) şi a numeroaselor glande mici care tapetează mucoasa bucală, se secretă zilnic în cantitate de 1 000—1 500 ml (aproximativ 1 ml/min), cu un maximum secretor în timpul meselor şi cu o rată redusă interaprandial, chiar în timpul somnului (sub 0,25 ml/min). Considerată iniţial ca rezultat al filtrării plasmatice similar procesului formării urinii, producerea salivei este un proces activ de secreţie, care se realizează cu consum

energetic şi de O_2, secreţia anumitor constituenţi efectuîndu-se contra unor gradienţi de concentraţie. Studiile experimentale au precizat că saliva este rezultatul atît al secreţiei celulelor acinare ale glandelor salivare, cît şi al activităţii celulelor ducturilor interlobulare. Prin tehnica ingestiei rapide a unor constituenţi salivari marcaţi izotopic în artera principală a unei glande salivare şi cronometrarea momentului apariţiei lor în salivă, s-a stabilit pentru parotida de cîine că apa apare prima, fiind transportată prin peretele ductal la un sediu mai distal comparativ cu alţi constituenţi. Concomitent cu apa apare în salivă şi HCO_3^- şi apoi Cl^- şi Br^-, care intră în salivă la nivelul ducturilor mai mici, apoi Na^+, K^+, I^- şi ureea, dar nu şi cei 4 aminoacizi care au fost injectaţi (valina, metionina, izoleucina şi tirozina). Anionii sînt adăugaţi în salivă la un sediu mai distal comparatic cu cationii, ca urmare a unor schimburi ionice.

Saliva mixtă, produsă prin amestecul secreţiei glandelor salivare mari şi mici, conţine 99,5% apă şi 0,5% substanţe solide, fiind hipotonă faţă de plasmă (1 002—1 012), dar cu o tonicitate variabilă în funcţie de starea de hidratare a organismului. Dintre anionii prezenţi în salivă menţionăm HCO_3^-, provenit atît din metabolismul glandular cît şi din plasmă, secretat în condiţii de hipersecreţie în cantităţi de 5—10 mEq/l, şi care creşte, concomitent cu rata secreţiei, ajungînd la om pînă la 60 mEq/l. Creşterea secreţiei HCO_3^- în salivă se face concomitent cu scăderea secreţiei Cl^-, astfel încît suma anionilor nu se modifică. Fosfatul se află în salivă în cantitate de două ori mai mare decît în plasmă şi este relativ independent faţă de rata de secreţie, Cl^- se secretă în cantităţi inferioare celor plasmatice (5—70 mEq/l) şi creşte cu rata secreţiei, Br^- şi Fl^- se secretă activ în salivă, unde au concentraţii superioare celor plasmatice. Dintre cationi cel mai important este Na^+, a cărui concentraţie salivară depinde de rata secreţiei, fiind sub 5 mEq/l la rate secretorii scăzute şi ajungînd la peste 100 mEq/l la rate mari. Concentraţia salivară a K^+ depăşeşte pe cea plasmatică (8—20 mEq/l,) iar cea a Ca^{2+} este de 3—4 mEq/l la rate ridicate de secreţie. Dintre constituenţii organici ai salivei menţionăm în special proteinele (amilaza, lizozimul, substanţele de grup sanguin), ureea, creatinina, aminoacizii, amoniacul, acidul uric etc.

Prin salivă se excretă şi numeroase substanţe organice sau anorganice. Astfel mercurul, clorura de potasiu şi sărurile de plumb introduse în organism se elimină parţial prin salivă, excreţia salivară de Hg determinînd inflamaţii grave ale mucoasei bucale, iar în intoxicaţiile cu plumb, sulfura de plumb, depusă la nivelul gingiilor, formînd un lizereu albăstrui caracteristic. Tot prin salivă se elimină şi iod şi, cu toate că în plasmă există doar cantităţi minime de iod, celulele tubilor glandelor salivare pot acumula şi secreta acest ion pînă la concentraţii de 10 ori superioare celor plasmatice. Prin salivă se elimină parţial şi unele medicamente şi anume: alcaloizi (morfina), antibiotice (penicilina, streptomicina şi aureomicina etc.). La pacienţii cu nefrite cronice şi insuficienţă renală prin salivă se elimină cantităţi mai mari de uree, în schimb, la pacienţii cu diabet şi hiperglicemie glucoza este absentă din salivă. În sfîrşit, prin salivă se mai excretă şi virusurile rabiei, poliomielitei, parotiditei epidemice etc., explicînd posibilitatea transmiterii acestor boli extrem de grave prin saliva infectată.

Excreția biliară

Bila — produsul de secreție al celulelor hepatice — se produce continuu și în perioadele interprandiale se acumulează și se concentrează în vezicula biliară, de unde se excretă în timpul digestiei în duoden. Secretată în cantități de aproximativ 500 ml/zi, bila conține 97% apă și o serie de constituenți organici printre care: săruri biliare (0,7%), pigmenți biliari (0,2%), colesterol (0,06%), acizi grași (0,15%), lecitină (0,1%), precum și săruri minerale (0,7%) Dintre acești constituenți unii sînt reabsorbiți din intestin și apoi sînt din nou secretați prin bilă în cadrul unui circuit hepato-entero-hepatic, exemplul cel mai semnificativ este cel al sărurilor de Na^+ și K^+ ale acizilor biliari (colic și chenodeoxicolic conjugați cu glicocolul și taurina), care dețin roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor și care sînt reabsorbiți din intestin în proporție de 90—95%. Restul de 5% neabsorbit este transformat sub acțiunea florei bacteriene din intestin în acizii deoxicolic și, respectiv, litocolic, primul reabsorbindu-se și reintrînd în circuit și secundul fiind eliminat prin scaun; de asemenea colesterolul eliminat prin bilă în intestin este parțial reabsorbit și parțial catabolizat în colon sub acțiunea bacteriilor în coprostanol și alți steroizi neutri sau acizi, care se elimină în scaun. În schimb, pigmenții biliari, produșii de catabolism ai hemoglobinei și ai altor pigmenți heminici, se excretă prin bilă în intestin și nu se mai reabsorb.

Bila reprezintă și calea de excreție a unor substanțe străine organismului administrate în scop diagnostic (BSP, roz Bengal, verde de indocianină, substanțe iodate de contrast etc.), precum și a unor droguri. Excreția acestor substanțe în bilă se realizează prin mecanisme active contra unui gradient de concentrație și este limitată de Tm. Se pare că există 3 sisteme transportoare și anume: pentru acizii organici (PAH, BSP, penicilină, clorotiazidă), pentru baze (anionii sărurilor cuaternare de amoniu) și pentru substanțele neionizate (glucozizii cardiotonici). Prin secreție biliară și concentrare colecistică unele medicamente pot ajunge în bilă la concentrații de 50 de ori superioare celor plasmatice. Unele droguri intră de altfel în circuitul entero-hepatic, de pildă glucozizii cardiotonici, ceea ce explică durata lor îndelungată de acțiune și creșterea toxicității lor în cazul obstrucției biliare.

Excreția pigmenților biliari

Dintre cataboliții fiziologici care se excretă prin bilă cei mai importanți sînt pigmenții biliari, reprezentanți la om în special de bilirubină, produs final al catabolismului hemului. Avînd o structură tetrapirolică, cu două lanțuri laterale de acid propionic, bilirubina ar trebui să fie hidrosolubilă, dar din cauză că are pK = 7,95 ea este doar foarte puțin solubilă, în apă, în schimb, este liposolubilă. Ca urmare a acestor proprietăți fizico-chimice, bilirubina trebuie să fie transportată în plasmă legată de albumine, ceea ce împiedică eliminarea ei pe cale renală și este epurată din circulație de către ficat, după ce, introdusă în hepatocit de către un sistem de „cărăuși" este transformată în derivați mai polari, hidrosolubili, care pot fi excretați în bilă. Obișnuit produșii conjugați ai bilirubinei sînt aproape complet eliminați prin bilă, astfel că din cantitatea totală de bilirubină prezentă în plasmă (0,3—1 mg/100 ml) 97% este reprezentată de bilirubina neconjugată.

Excreția biliară a bilirubinei este un proces extrem de complex, căruia

i se pot descrie 7 etape, unele implicînd activitatea unor „cărăuşi“ sau enzime specifice (fig. 80).

Formarea bilirubinei (250—300 mg/zi) constă din catabolismul în mai multe etape a inelului protoporfirinic al

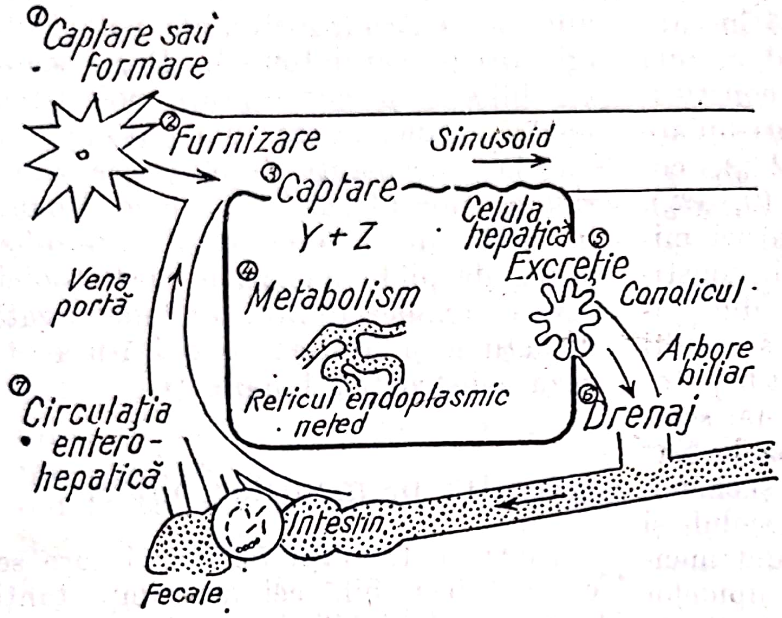


Fig. 80 — Circuitul metabolic al pigmenţilor biliari (după Anderson K.E. şi Javit N.B. 1974)

hemului, dintr-un mol de hem rezultînd un mol de fier feric, CO şi bilirubină. Prin administrarea de precursori metabolici marcaţi ai hemului ($2-^{14}C$-glicină, ^{15}N-glicină, ^{3}H-acid-δ-aminolevulinic) s-a precizat că, după incorporarea izotopului în hem, acesta apare în bilirubina biliară şi apoi în stercobilina fecală şi în CO expirat. Aceste studii au demonstrat că pigmenţii biliari prezintă două piscuri separate de activitate specifică a bilirubinei şi CO marcate izotopic: unul precoce şi celălalt tardiv, cu intensităţi şi origini diferite. Piscul precoce („şunt“), răspunzător pentru 10—20% din bilirubina formată, apare la 3—5 zile după administrarea glicinei marcate. Cercetări experimentale mai amănunţite, efectuate cu acid δ-aminolevulinic marcat, au precizat că, la rîndul său, piscul precoce este format din două componente: prima mai redusă cantitativ, atinge un maximum după două ore şi are origine hepatică şi de aceea s-a sugerat că ar proveni din catabolismul hemproteinelor hepatice (citocromii P—450 şi b_5). Dar catabolismul acestor hemproteine nu este modificat de fenobarbital şi este mult prea lent ca să poată explica componenta iniţială a piscului precoce, iar ciclohexamida şi ligatura canalului biliar stimulează această componentă hepatică, dar scad sinteza şi catabolismul citocromilor hepatici P—450 şi b_5. De aceea, pare puţin probabil ca aceşti citocromi microsomiali hepatici să fie sursa componentei he-patice a piscului precoce. Cea de a doua componentă a piscului precoce este legată de sinteza hemului în măduva osoasă, provenind din distrugerea sau din fragmentarea rapidă a reticulocitelor imature, din catabolizarea hemului sintetizat în exces faţă de globină, sau din materialul nuclear expulzat de eritroblaşti în cursul maturării lor. Cercetări mai recente demonstrează că sursa majoră a celei de a doua componente a piscului precoce este eritropoieza ineficientă.

Piscul tardiv (catabolic), care asigură 80% din producţia de bilirubină, atinge la om un maximum la 100—140 zile de la incorporarea izotopului şi este rezultatul catabolizării hemului eritrocitelor senescente sechestrate şi apoi distruse la sfîrşitul duratei fiziologice a vieţii lor în celulele sistemului reticulohistiocitar din splină, măduva hematogenă şi ficat. Nu s-a precizat încă modul de recunoaştere de către macrofage a eritrocitelor senescente, probabil că identificarea se bazează pe apariţia unor modificări structurale ale membranei eritroci-

tare sau ale sarcinii sale electrice (34).

În interfaza dintre cele două piscuri, bilirubina sau CO conțin relativ puțin din izotopul administrat, provenit din catabolismul hemoproteinelor celulare și din distrugerea unui mic număr de eritrocite marcate.

Catabolizarea hemului hemoglobinei prezente în plasmă în cazul hemolizelor intravasculare se realizează la nivelul celulelor epiteliale ale tubilor renali și al hepatocitelor, iar în cazul extravazărilor sanguine tisulare (hematom subcutanat) acest rol îl îndeplinesc macrofagele tisulare și cele migrate.

Conversia hemului în bilirubină (în urma căruia dintr-un gram de Hb rezultă 34 mg de bilirubină) este un proces enzimatic complex care se desfășoară în cel puțin două etape succesive:

— deschiderea inelului porfirinic al hemului la nivelul punții α-metin (între ciclurile I și II) de către hemoxigenaza microzomială (avînd drept cofactori NADPH și O_2), cu formarea unei molecule de oxid de carbon (CO), fier și biliverdină (coleglobină); în cadrul lanțului de transport electronic participă și citocromul P-450 și NADPH-citocrom-C-reductaza, iar oxigenul molecular este incorporat în bilirubină;

— hidrogenarea biliverdinei în bilirubină sub acțiunea biliverdinreductazei citosolice (enzimă NADPH-dependentă), prezentă în cantități abundente în splină, ficat, măduvă, osoasă, rinichi și creier (31), precum și în macrofagele tisulare și mobile expuse în prealabil la substraturi hemice.

Factorul limitant în catabolismul hemului este reprezentat de nivelul substratului de acțiune al hemoxigenazei și, în mai mică măsură, de alți factori, cum ar fi: vîrsta (la nou-născut activitatea hemoxigenazei fiind de două ori mai intensă decît la adult), unii hormoni (glucagon, epinefrină și mediatorul celular — cAMP, ce intensifică activitatea hemoxigenazei hepatice), unele droguri (fenobarbital, difenilhidantoina care stimulează catabolismul hemic) (19).

Creșterea cantitativă a hemului stimulează activitatea hemoxigenazei probabil prin inducție enzimatică, mecanism adaptativ care permite catabolizarea eficientă a unor mari cantități de hemoglobină în anumite stări patologice (hemolize, hemoragii). De exemplu în hemoglobinurii o parte din hemoglobina filtrată se reabsoarbe în tubii proximali, inducînd activitatea hemoxigenazei din aceste celule și permițînd transformarea hemului în bilirubină. Fagocitarea eritrocitelor de către macrofagele peritoneale mărește de 5—10 ori activitatea hemoxigenazei și ca urmare în aceste celule se formează bilirubină. În ficat eritocitele lezate fizic, chimic sau imunologic sînt degradate de către celulele Kupffer, în timp ce hemoglobina plasmatică este captată și catabolizată exclusiv de către hepatocite. În sfîrșit, după hemoragii subarahnoidiene hemoglobina din l.c.r. este transformată în bilirubină de către hemoxigenaza indusă de substrat din plexurile arahnoide și coroide.

Hemoxigenaza catabolizează numai hemul (feroporfirine) nu și porfirinele și de aceea în porfirii, un defect în sinteza hemului asociat cu porfirină crescută, excreția bilirubinei este normală, iar în anemia hemolitică catabolismul crescut al hemoglobinei determină creșterea pigmentului biliar, dar cu formare normală de porfirină.

Transportul plasmatic al bilirubinei neconjugate se face sub forma unui complex cu albuminele, deoarece bilirubina eliberată de fagocite este insolubilă în plasmă. Combinarea bilirubinei cu albuminele se face aproape instantaneu, un mol de albumină umană legînd cel puțin doi moli de bilirubină. Complexul albumină-bilirubină, denumit clasic impropriu bili-

rubină liberă, bilirubină indirectă sau prehepatică (corect bilirubină neconjugată), este liposolubil şi de aceea nu poate traversa filtrul renal. Deoarece complexul albumină-bilirubină nu poate străbate membranele celulare, pigmentul biliar nu se poate acumula în celule în concentraţii periculoase.

Creşterea concentraţiei plasmatice a bilirubinei neconjugate, prin mecanisme variate şi încă insuficient cunoscute, are loc în diverse condiţii patologice, printre care: deficitul caloric, infecţii, intervenţii chirurgicale, administrarea de substanţe iodate pentru colecistografie, efort, ingestia de alcool, contraceptive, precum şi în timpul sarcinii. În schimb, concentraţia plasmatică a bilirubinei neconjugate diminuă după exsanguinotransfuzii, plasmafereze, iradierea pielii cu lumină albastră şi administrarea de corticoizi. Unele droguri stimulează înlăturarea din plasmă a bilirubinei neconjugate (fenobarbital, DDT etc.), în timp ce altele (sulfamidele, tiroxina etc.) şi alţi anioni organici (acizii graşi poate şi acetilsalicilatul), intrînd în competiţie pentru situsurile de legare ale albuminei cu bilirubina neconjugată, stimulează desfacerea complexului albumină-bilirubină, permiţînd acumularea rapidă a bilirubinei în ţesuturi. Asemenea situaţii au o importanţă deosebită în special la nou-născuţi la care, atunci cînd concentraţia bilirubinei neconjugate a atins capacitatea maximă de legare plasmatică (20—25 mg/100 ml), o mică reducere a acestei capacităţi poate provoca transferul bilirubinei din plasmă în creier cu consecinţe dezastruoase (encefalopatia bilirubinică).

Captarea hepatică a bilirubinei neconjugate este un proces complex. Bilirubina neconjugată ajunge cu sîngele arterei hepatice şi al venei porte (care asigură 1/3 şi, respectiv, 2/3 din debitul sanguin al ficatului) în sinusoide, de unde este captată de hepatocite. Endoteliul sinusoidelor permite trecerea liberă a albuminelor şi a anionilor legaţi de ele în spaţiile Disse, unde majoritatea anionilor, după ce sînt desprinşi de albumine, intră în celula hepatică (31), de unde după conjugare sînt eliminaţi prin bilă. Parte din bilirubină (aproximativ 1/4 din cantitatea captată) revine în plasma din sinusoide, astfel încît *clearance*-ul hepatic este rezultatul diferenţei dintre cantitatea captată şi cea care a retrodifuzat în plasmă.

În stări patologice există şi alte căi de eliminare a bilirubinei; de exemplu la cei cu hiperbilirubinemie neconjugată prelungită prin deficit de glucuroniltransferază, bilirubinemia totală se menţine staţionară, deoarece bilirubina se pierde în tubul digestiv (cu proteine plasmatice sau celule descuamate ale mucoasei), se oxidează cutanat prin lumimă şi se elimină urinar şi biliar sub forma unor cataboliţi incolori. Nu s-a stabilit dacă aceste căi extrahepatice participă şi în cadrul metabolismului normal al bilirubinei.

Transferul bilirubinei din plasmă în hepatocit este un proces relativ selectiv, deoarece există o competiţie între bilirubină şi o serie de alţi anioni organici (BSP, verde de indocianină, substanţe iodate pentru colecistografie, droguri şi metaboliţi, porfirine, acizi graşi etc.), pentru un sistem transportor comun, existent la suprafaţa sinusoidală a membranei hepatocitului. Natura acestui proces de transfer selectiv este încă în studiu, dar se pare că procesul nu se realizează cu consum energetic, deoarece *in vitro* diverse toxice metabolice nu influenţează captarea hepatică a bilirubinei şi a altor anioni organici. Selectivitatea întregului proces de captare este reglată probabil de procesele de legare a bilirubinei şi a altor anioni organici de anumite proteine intrahepatocitare, precum şi de biotransfor-

mările ulterioare şi/sau excreţia biliară. Odată pătrunsă în hepatocit, graţie sistemului transportor membranar, bilirubina se echilibrează pasiv, distribuindu-se inegal între diferitele subfracţii celulare (66—70% în citosol, 13—35% în microsomi, 5—10% în lisosomi, mitocondrii şi fracţiile membranei nucleare).

Bilirubina şi alţi anioni organici se fixează în citoplasmă în special pe anumite proteine termolabile: ligandina (proteina Y) şi proteina Z, actualmente purificate şi parţial caracterizate.

Ligandina este o proteină bazică, cu greutate moleculară 44 000—48 000, constituită din două subunităţi legate printr-o punte disulfidică, prezentă selectiv în ficat (hepatocite), rinichi (celulele tubilor proximali) şi mucoasa intestinului subţire, constituind 5%, 2% şi, respectiv, 2% din totalul proteinelor citoplasmatice ale acestor ţesuturi. În ficatul mamiferelor ligandina este proteina cu cea mai mare afinitate pentru bilirubină şi alţi anioni oganici, reglînd fluxul net al acestor constituenţi între plasmă şi hepatocit. Ligandina, care are o durată de înjumătăţire de aproximativ două zile, poate fi indusă de o serie de droguri şi substanţe chimice care stimulează proliferarea reticulului endoplasmic hepatic şi este stabilizată în lipsa hormonilor tiroidieni. Ligandina acţionează ca o proteină de depozit, care serveşte la solubilizarea şi limitarea retrodifuziunii anionilor organici, pătrunşi în hepatocit, ca urmare a activităţii sistemului transportor membranar.

Proteina Z este o proteină acidă, cu greutate moleculară 12 000, prezentă în numeroase ţesuturi (miocard, ţesut adipos, rinichi, muşchi striat, mucoasă intestinală, ficat etc.), cu o afinitate ridicată pentru anionii acizilor graşi şi o afinitate mai redusă pentru bilirubină, pe care o fixează numai după saturarea ligandinei. Diversele droguri care produc inducţia ligandinei din ficat nu influenţează şi concentraţia proteinei Z şi de aceea se admite în general că această proteină ar avea importanţă secundară în transportul bilirubinei, rolul său principal fiind în special în transportul acizilor graşi.

Deficitul acestor două proteine hepatice poate fi cauza hiperbilirubinemiei neconjugate, prezentă la nou-născuţi normali, sindromul Gilbert, boala hemolitică, inaniţie, precum şi după administrarea de agenţi colecistografici şi acid flavispidic, iar efectul favorabil al fenobarbitalului şi al altor droguri în aceste condiţii patologice se datorează complet sau parţial inducţiei ligandinei.

Conjugarea hepatică a bilirubinei are loc în interiorul hepatocitului, în special în reticulul endoplasmic neted (9). Bilirubina este conjugată, sub acţiunea UDP-glucuroniltransferazei microsomiale, cu o moleculă de acid glucuronic, formînd bilirubinglucuronidul (monoglucuronidul, pigmentul I), sau cu două molecule formînd diglucuronidul (pigmentul II).

Reacţia constă în formarea unei legături ester între grupările propionil ale bilirubinei şi acidul glucuronic furnizat de acidul uridindifosfoglucuronic (UDPGA).

În citosol:

$$\text{Glucoză-l-fosfat} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDP} - \text{glucoză (UDPG)} + \text{pirofosfat}$$

$$\text{UDPG} + 2\ \text{NAD}^+ + H_2O \rightarrow \text{UDPGA (acid uridindifosfoglucuronic)} + 2\ \text{NADH} + 2\ H^+$$

În fracţiunea microsomială, sub acţiunea bilirubin-UDPGA-transferazei

$$\text{Bilirubină} + 2\ \text{UDPGA} \xrightarrow{BGT} \text{bilirubindiglucuronid} + 2\ \text{ADP}.$$

Aproximativ 80% din bilirubină este conjugată cu acid glucuronic, 10% este combinată cu sulfat formînd bilirubinsulfat, iar restul este conjugat cu diverse alte substanţe

(glucoză, xiloză, dizaharide etc.), sub aceste diverse forme fiind secretată în bilă. O mică parte din bilirubina conjugată ajunge în plasmă, direct prin reflux în sinusoidele hepatice, sau indirect consecutiv resorbției din canaliculele biliare sau din limfatice.

Bilirubina rămasă neconjugată este transportată în bilă sub forma unui complex hidrosolubil cu substanțe polare solubile, posibil sub forma unor micelii mixte, putînd fi eliminată prin filtrul renal (fapt evident în icterele hepatocelulare și obstructive cînd prezența sa în urină este crescută).

Excreția bilirubinei conjugate de la nivelul reticulului endoplasmic în canaliculele biliare are loc prin mai multe etape, care nu implică nici un organit celular specific. Procesul excreției hepatice de bilirubină are la bază un mecanism de transport activ, energodependent, saturabil și competitiv (pentru bilirubină, BSP, verde de indocianină, roșu Bengal, substanțe iodate utilizate în colecistografie) (31).

Cercetările experimentale au evidențiat existența unei rezerve funcționale mari pentru excreția biliară a bilirubinei (la șobolani rezerva este de 30 de ori superioară excreției normale). Acest fapt explică constatarea că la pacienții cu hemoliză și hepatopatii manifeste există hiperbilirubinemie conjugată marcată și bilirubinurie, în timp ce la cei cu hemoliză dar cu funcții hepatice normale există doar o ușoară hiperbilirubinemie neconjugată. Estrogenii, contraceptivele orale și antigenii alterează funcția excretoare a ficatului și produc o hiperbilirubinemie neconjugată la cei cu scăderi ale rezervei funcționale excretoare consecutive unor boli coexistente.

Excreția bilirubinei conjugate prin bilă se face prin mecanisme diferite de cele care realizează excreția sărurilor biliare, dovadă fiind faptul că la pacienții cu sindrom Dubin-Johnson sărurile biliare se excretă normal în bilă, în timp ce bilirubina și alți anioni organici se excretă cu dificultate.

Bilirubina se află în bilă în concentrații de peste 100 de ori mai mari decît cele plasmatice, valoarea Tm stabilită experimental fiind de 80—90 μg/min/100 g țesut la șobolan, 47 μg la oaie și 17—24 μg la maimuță (31).

Drenajul bilirubinei conjugate prin sistemul biliar odată cu secreția biliară, constă în străbaterea succesivă a canaliculelor biliare, ducturilor biliare intralobulare, ducturilor biliare interlobulare (portale) și ducturilor biliare intrahepatice, pentru a ajunge în final în ducturile biliare extrahepatice.

În perioadele interdigestive bila este stocată în vezicula biliară, unde starea polară a produșilor conjugați permite numai o reabsorbție minimă a pigmenților (15), fenomen mai marcat însă pentru apă și electroliți. De aceea bila veziculară este mai concentrată comparativ cu cea hepatică.

În timpul alimentării, sub influența colecistokininei, se produce contracția vezicii biliare și relaxarea sfincterului Oddi cu trecerea bilei în duoden.

Catabolismul intestinal al bilirubinei conjugate se realizează sub acțiunea în special a enzimelor bacteriilor intestinale anaerobe *(Clostridium, Bacteroides* și *Escherichia coli)* și constă într-o serie de transformări și anume:

a) Hidroliza glucuronaților de bilirubină cu eliberarea pigmentului neconjugat, proces ce se desfășoară la un pH alcalin, sub acțiunea β-glucuronidazei provenită din celulele hepatice, epiteliile intestinale și bacteriile intestinale (2).

b). Reducerea bilirubinei sub acțiunea dehidrogenazelor bacteriilor anaerobe intestinale *(Bacteroides, Clostridium* și streptococi) într-un grup de 3 produși tetrapirolici incolori, denumiți în general „urobilinogeni" și anume d-urobilinogen, mezobilirubino-

gen şi stercobilinogen, care dau cu reactivul Ehrlich o coloraţie roşie închisă, a cărei intensitate este proporţională cu cantitatea de urobilinogeni. Originea bacteriană a acţiunii reductoare exercitată asupra bilirubinei este demonstrată de absenţa urobilinogenilor la nou-născuţi (30) şi la şobolanii cu intestinul steril (31). Procesul constă într-o serie de hidrogenări succesive, iniţial a resturilor vinil, apoi a punţilor metin şi a dublelor legături ale inelului pirolic.

Urobilinogenii hidrolizaţi la formele lor neconjugate sînt apoi în parte eliminaţi în scaun şi, sub acţiunea florei colice sau prin expunere la aer, se oxidează în urobilină (stercobilină), iar în parte sînt reabsorbiţi şi prin circulaţia portală ajung la ficat, de unde apoi sînt eliminaţi aproape în totalitate prin bilă (95—97%), realizînd un circuit enterohepatic. O mică parte din urobilinogenii reabsorbiţi (2—5%) se elimină prin urină (4 mg/24 ore) şi în contact cu aerul se oxidează în urobilină.

c) Oxidarea sub acţiunea florei intestinale a aproximativ 50% din totalul bilirubinei excretate în intestin, în alţi produşi în afara urobilinogenilor ce nu reacţionează cu reactivul Ehrlich. Aceşti produşi diazonegativi, probabil produşi de oxidare dipirolici ai bilirubinei, sînt galbeni sau incolori.

În mod normal, se excretă zilnic prin intestin o cantitate de 100—300 mg de produşi de degradare a bilirubinei, corespunzătoare celor aproximativ 5—8 g hemoglobină degradată zilnic (1 g de Hb generează aproximativ 34 mg bilirubină) şi numai o foarte mică cantitate de stercobilinogen se absoarbe prin peretele intestinal (40).

Excreţia fecală de urobilinogen este la sugari de 0—1 mg/24 ore în primele două săptămîni de viaţă, iar între 5 şi 10 ani ajunge la 25—50 mg; bilirubina care lipseşte din fecalele adultului, la sugarul normal se elimină în cantitate de 1—25 mg/24 ore în primele 5 zile de viaţă şi de la 0—15 mg în următoarele 5 zile, scăzînd apoi progresiv şi dispărînd în 8—75 zile după naştere.

Raportul dintre diferiţii cataboliţi intestinali ai bilirubinei depinde de motilitatea intestinală, ritmul şi gradul de umplere intestinală, cantitatea şi calitatea florei microbiene ce populează intestinul, absorbţia lor intestinală etc. (37) şi, în final, influenţează culoarea materiilor fecale. La nou-născut, în primele săptămîni de viaţă, cînd flora, intestinală încă nu s-a dezvoltat, la persoanele ce au urmat un tratament cu antibiotice cu spectru larg, sau la animalele de experienţă crescute în condiţii de sterilitate totală *(germ-free)*, bilirubina nu suferă transformările amintite, iar culoarea scaunelor este verzuie, din cauza transformării parţiale a bilirubinei în biliverdină (36) (39).

În fig. 81 este reprezentat schematic metabolismul bilirubinei.

Fiziopatologia excreţiei pigmenţilor biliari

Bilirubina, principalul pigment biliar al omului, se găseşte în serul adultului în concentraţii de 0,1—1 mg/100 ml (în 75% din cazuri sub 0,8 şi în 50% chiar sub 0,5 mg/100 ml), dar uneori la subiecţi normali se descoperă valori pînă la 1,5 mg/100 ml. Majoritatea bilirubinei serice este neconjugată şi de aceea nu reacţionează direct cu reactivul diazo Ehrlich — reacţia van den Bergh negativă —, doar o mică cotă (sub 0,25 mg/100 ml) fiind sub formă conjugată.

Ficatul fătului în uter nu poate conjuga bilirubina, din cauza lipsei glucuroniltransferazei şi a UDPG — dehidrogenazei, şi de aceea nu poate epura din sînge pigmentul biliar, care

însă străbătînd cu uşurinţă placenta este eliminat de către ficatul matern. Concentraţia bilirubinei în sîngele cordonal al nou-născutului este în medie 1,8 mg/100 ml (nedepăşind 2,8 mg/100 ml), dar după naştere, din cauza imaturităţii mecanismelor de conjugare şi a hemolizei, bilirubinemia neconjugată creşte rapid, atingînd în 2—4 zile un nivel maxim de 2—12 mg/100 ml — *icterul fiziologic al nou-născuţilor.* După cîteva zile, ca urmare a creşterii rapide a activităţii enzimelor hepatice de conjugare, creşte excreţia biliară de bilirubină sub formă conjugată şi bilirubinemia scade sub 2 mg/100 ml. La prematuri creşterea postnatală a bilirubinemiei se face mai lent (5—7 zile), nivelul maxim atins este mai ridicat (pînă la 20 mg/100 ml) şi scăderea valorilor mai prelungită, depinzînd de gradul prematurităţii.

Alterările metabolismului bilirubinei se repercută prompt asupra bilirubinemiei şi asupra raportului dintre bilirubina neconjugată şi cea conjugată.

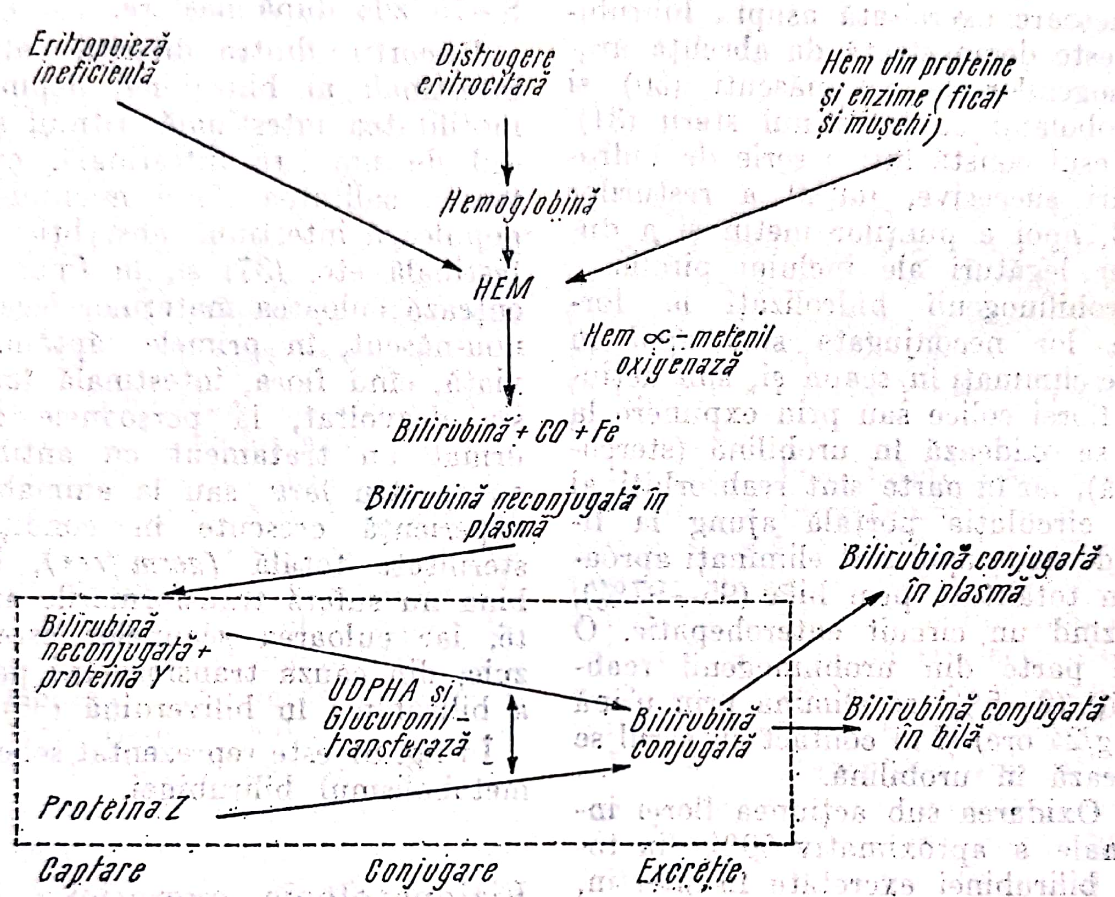


Fig. 81—Schema metabolismului bilirubinei.

Scăderile bilirubinemiei

Scăderile bilirubinemiei, lipsite de importanţă patologică, sînt prezente în anemiile aplastice, feriprive şi în general în orice anemie „secundară", mai ales în cele asociate neoplaziilor şi nefritelor cronice. La cei cu anemii aplastice scade producerea bilirubinei marcată precoce, dovadă a diminuării catabolismului hemului noneritrocitar. La pacienţii cu neoplasm de cap de pancreas se constată uneori scăderi ale nivelului crescut al bilirubinei, cu toate că obstrucţia biliară este completă, datorită diminuării ratei de sinteză a bilirubinei, sau

formării de biliverdină, care nu este demonstrată prin testul van den Bergh.

Creşterile bilirubinemiei

Creşterile bilirubinemiei sînt mai frecvente şi mai importante în practica clinică, nu pentru că pigmenţii biliari ar exercita vreun efect nociv — excepţie făcînd nou-născutul, la care depunerea bilirubinei în celulele cerebelului şi ale nucleilor extrapiramidali este urmată de producerea encefalopatiei bilirubinice —, ci pentru că retenţia lor în organism semnalizează de obicei prezenţa unor grave afecţiuni sanguine, hepatice sau ale ducturilor biliare. Hiperbilirubinemia este urmată de depunerea pigmentului în piele şi diverse organe, în special în ţesutul elastic pentru care are o mare afinitate. Aceste depuneri de bilirubină — latente atît timp cît bilirubinemia este sub un anumit nivel —se exteriorizează la retenţii mai mari prin coloraţie galbenă a pielii, mucoaselor şi sclerelor — *sindromul icteric.* Nivelul hiperbilirubinemiei necesar pentru a apare icterul clinic manifest variază în diverse tipuri etiopatogenice ale sindromului, fiind mai scăzut în icterele obstructive (hepatocelular şi extrahepatic) şi mai ridicat în icterele hemolitice, deoarece în primele se reţine bilirubină conjugată, hidrosolubilă, care difuzează mai uşor decît bilirubina neconjugată, insolubilă în apă, care se reţine în hemolize. Odată stabilit diagnosticul de icter trebuie întreprinse investigaţiile necesare pentru a preciza cauza şi mecanismul de producere în vederea instituirii tratamentului adecvat. În primul rînd va trebui stabilit sediul perturbării metabolismului bilirubinei, care poate fi prehepatic, hepatic sau posthepatic, iar ulterior se va încerca precizarea mecanismului de producere.

A. *Icterele prehepatice*

Icterele prehepatice sînt consecinţa aportului la nivelul celulei hepatice a unor cantităţi de pigmenţi biliari care depăşesc capacitatea ei excretoare. Supraproducţia de bilirubină este urmarea catabolizării unor cantităţi excesive de hem eritrocitar şi/sau proeritrocitar sau noneritrocitar.

Ficatul unui adult normal poate capta, conjuga şi excreta pînă la 450 mg bilirubină zilnic, cantitate care rezultă din catabolismul a aproximativ 13 g hemoglobină şi reprezintă aproape dublul cantităţii care se formează consecutiv distrugerii fiziologice a hematiilor îmbătrînite. În anumite condiţii fiziologice (icterul nou-născutului) şi în numeroase condiţii patologice caracterizate prin distrugeri masive eritrocitare (anemiile hemolitice), cantităţile de bilirubină care se formează depăşesc capacitatea funcţională hepatică şi ca urmare are loc o retenţie de bilirubină neconjugată cu icter consecutiv. Dintre condiţiile patologice care pot provoca asemenea ictere hemolitice menţionăm: sferocitoza congenitală, deficitul de glucoză-6-fosfatdehidrogenază, hemoglobinuria paroxistică, anemia Cooley, sindromul Marchiafava-Micheli, siclemia, talasemia major, eritroblastoza fetală, anemiile hemolitice dobîndite, policitemia vera, arsurile întinse, sarcina ectopică ruptă şi alte hemoragii intraperitoneale, transfuziile de sînge incompatibil, infecţiile cu germeni hemolitici (streptococi, stafilococi, pneumococi, clostridium perfringens, bartonella bacilliformis etc.), muşcăturile de şerpi, intoxicaţiile cu hidrogen arseniat, toluendiamină, fenilhidrazină, acetanilidă, dinitrobenzol, anilină, benzol, compuşi nitroşi ai fenolului, acid nicotinic, sulfonamide, chirurgia cardiacă, hepatitele cronice, obstrucţiile biliare etc.

În icterele hemolitice întreaga cantitate de hemoglobină este metaboli-

zată în bilirubină şi, cu toate acestea, bilirubinemia nu depăşeşte obişnuit valoarea de 5 mg/100 ml, deoarece excreţia bilirubinei creşte proporţional cu pătratul concentraţiei sale plasmatice. În cazul unor hemolize intravasculare masive, o anumită cantitate de hemoglobină nu mai poate fi captată şi metabolizată de celulele reticulohistiocitare şi de aceea se va combina cu haptoglobina, un grup de mai multe α-globuline, constituind un complex Hb-Hp, care nu poate filtra glomerular, dar care va fi metabolizat rapid la nivelul ficatului, măduvei osoase şi rinichiului. Cantitatea de hemoglobină liberă plasmatică ce depăşeşte capacitatea de fixare şi de transport a haptoglobinei este eliminată prin rinichi.

În icterele hemolitice bilirubina plasmatică crescută este neconjugată şi fiind legată de albumină nu poate străbate filtrul glomerular, de aceea în urină nu se găseşte bilirubină, indiferent de intensitatea icterului şi de nivelul bilirubinemiei. În schimb, eliminările biliare crescute de bilirubină sînt urmate de creşterea formării de urobilinogen în intestin şi, după reabsorbţia acestui constituent, de creşterea concentraţiei sale sanguine; de asemenea, creşte şi cantitatea de urobilinogen eliminată prin scaun pînă la 1—2 g/24 ore (normal 0,10—0,20 g). În condiţiile unui tranzit intestinal prea rapid, sau ca urmare a alterării florei intestinale consecutiv administrării de antibiotice, bilirubina conjugată eliminată prin bilă nu mai poate fi metabolizată şi ca urmare scaunul are o culoare galbenă („jumări de ou“) (40).

Catabolizarea excesivă a hemului noneritrocitar dar eritropoietic, sau a hemoglobinei eritroblaştilor, poate determina de asemenea hiperbilirubinemie, reprezentînd componenta precoce, evidenţiabilă la cîteva zile după administrarea de precursori ai hemoglobinei (glicină marcată). Această hiperbilirubinemie, denumită încă de şunt, este prezentă în talasemie, anemii megaloblastice, anemii feriprive, anemii sideroblastice, intoxicaţii cu plumb, porfiria eritropoietică congenitală, porfiria cutanată tardivă, protoporfiria eritropoietică etc. şi rezultă în special prin distrugerea în măduva osoasă sau în ficat a eritroblaştillr cu anumite defecte congenitale sau dobîndite. Producerea de hem şi hemoglobină în exces, în condiţiile unei eritropoieze ineficiente, este urmată de hiperplazia eritroidă a măduvei hematogene, cu reticulocitoză normală sau scăzută, incorporare diminuată a ^{59}Fe în eritrocitele circulante, creşterea bilirubinei neconjugate în plasmă (nedepăşind obişnuit 3 mg/100 ml), exces de bilirubină în bilă şi de stercobilinogen în scaun. Dacă nu survine o afecţiune hepato-biliară, care să împiedice excreţia excesului de bilirubină prin bilă, în aceste condiţii numai rareori există un icter clinic manifest.

În sfîrşit, bilirubină în cantităţi crescute poate rezulta şi prin catabolismul hemului noneritrocitar şi noneritropoietic (citocromi, catalaze, peroxidaze etc.) din ficat, dar şi din alte ţesuturi lezate, în special din muşchi. Studiile efectuate cu acid δ-aminolevulinic marcat au demonstrat că acest hem poate furniza două componente bilirubinice: una foarte rapidă, care se elimină prin bilă timp de 1—2 ore şi derivă din hemul liber tisular sau din precursorii săi sintetizaţi în exces şi alta, care se excretă biliar 2—24 ore şi care provine din catabolismul hemproteinelor hepatice, probabil mai ales al catalazei. În cazul unor lezări hepatice, al narcozei, al intervenţiilor chirurgicale etc. creşte proporţia bilirubinei provenită din catabolismul hemului noneritrocitar.

B. *Icterele hepatocelulare*

Icterele hepatocelulare sînt urmarea alterării etapelor de captare, conjugare sau excreție a bilirubinei, procese care au sediul premicrosomial, microsomial și postmicrosomial.

a) **Icterele premicrosomiale** sau prin deficit de captare hepatocitară a bilirubinei se datorează unor cauze care tulbură transportul intracelular al bilirubinei prin inhibarea extracției din sîngele sinusoidelor hepatice și/sau stimularea retrodifuziunii pigmentului din hepatocit în plasmă. Dintre aceste cauze menționăm: unele substanțe iodate de contrast (bunamiodyl, dar nu și acidul iodopanoic, deși ambele substanțe atît *in vivo* cît și *in vitro* se comportă similar în privința competiției pentru ligandină), acidul flavospidic, novobiocina și rifamicina, bolile febrile, alterările fluxului sanguin hepatic cu scădere consecutivă a aportului bilirubinei la ficat (insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, șuntul chirurgical porto-cav) și sindromul Gilbert.

Sindromul Gilbert (disfuncția hepatică constituțională sau colemia familială nehemolitică) este o afecțiune genetică, transmisă autosomal dominant, diagnosticată de obicei întîmplător, în timpul decadelor a 2-a sau a 3-a de viață, cu ocazia efectuării unor teste funcționale hepatice sau a unor vagi tulburări dispeptice. Defectul major al sindromului Gilbert constă în alterarea captării hepatice a bilirubinei neconjugate din plasmă, dar concomitent s-au decelat și alterări ale captării pigmentului biliar, datorate scăderii activității glucuroniltransferazei la 20—50% din valoarea normală. Ca urmare a acestor deficite, concentrația plasmatică a bilirubinei neconjugate este ușor crescută (obișnuit sub 6 mg/100 ml), dar intermitent se găsesc și valori normale, bolnavii prezintă icter moderat, neînsoțit de prurit, din cauză că nu se rețin și săruri biliare, scaune hipocolice, absența sindromului hemolitic, valori normale ale numărului eritrocitelor și reticulocitelor, mielogramei, sideremiei și stercobilinogenuriei. Inaniția timp de 36—72 ore mărește cu 3 mg/24 ore concentrația serică a bilirubinei neconjugate la pacienții cu sindrom Gilbert — test important pentru stabilirea diagnosticului sindromului —, același efect avînd și stresul emoțional, ingestia acută de alcool, unele infecții intercurente, hipertiroidismul. Alterarea influxului și efluxului bilirubinei din hepatocit are ca substrat morfologic tumefieri și rupturi ale membranelor plasmatice ale celulelor sinusoidelor, reducerea numărului microvililor de la polul vascular al hepatocitelor, incluziuni biliare intramitocondriale sub formă de cristale și filamente.

S-a descris și o formă de alterare a captării bilirubinei neconjugate consecutivă hepatitei acute virale (hiperbilirubinemia Kalk), neînsoțită de modificări biochimice sau histopatologice de hepatită reziduală. În afara defectului de captare a bilirubinei, în aceste cazuri s-a evidențiat și creșterea aportului hepatocitar de bilirubină, ca urmare a activării metabolismului hemului noneritrocitar.

Unii autori au emis ipoteza că sub denumirea de sindrom Gilbert sînt cuprinse o serie de condiții patologice cu etiologie variată, printre care: cazuri de sindrom Crigler-Najjar ajunse pînă la vîrstă adultă, alterări hepatice funcționale posthepatitice, tulburări ale funcției hepatocitare de transport al bilirubinei în boli hemolitice compensate, hiperplazia eritroidă cu producție crescută de bilirubină din surse nonhemoglobinice. Această diversitate etiologică ar explica anumite aspecte ale sindromului Gilbert, printre care: existența de cazuri congenitale și dobîndite, simptomatologia

clinică variabilă, tendința de ameliorare a manifestărilor cu avansarea în vîrstă etc.

b) **Icterele microsomiale** sau prin deficit de conjugare a bilirubinei sînt consecința deficitului ereditar sau dobîndit al activității glucuroniltransferazei microsomiale, care catalizează glucuronoconjugarea intrahepatocitară.

Deficiențele ereditare ale conjugării bilirubinemiei sînt consecința unor alterări ale sintezei glucuroniltransferazei, care se pot manifesta clinic sub forma a două sindroame (7) (8) (16) (31):

— *Sindromul Crigler-Najjar* (icterul cronic familial nehemolitic) este o enzimopatie rară, transmisă ca un caracter autosomal recesiv, caracterizată la hemozigoți prin absența totală a glucuroniltransferazei din ficat și intestin. Manifestările clinice apar în perioada neonatală și constau în: creșterea marcată a concentrației plasmatice a bilirubinei neconjugate (obișnuit depășind 20 mg/100 ml, dar frecvent ajungînd pînă aproape de 50 mg/100 ml), icter intens, bilă de culoare galben deschis cu urme doar de bilirubină, aproape total neconjugată, excreție redusă de urobilinogen în fecale (sub 30 mg/24 ore), dar fecalele de culoare normală. Bilirubina neconjugată, prezentă în mari cantități în plasmă, străbate cu ușurință bariera hemato-encefalică și se depune în cortex, cerebel și nucleii bazali producînd encefalopatia bilirubinică (icterul nuclear), care se manifestă printr-un sindrom neurologic complex cu opistotonus, spasticitate, rigiditate, convulsii, moarte frecvent în primii ani de viață. La cei care supraviețuiesc mai mult bilirubinemia se stabilizează la valori între 15—25 mg/100 ml, generînd tulburări neurologice cronice, caracterizate în special prin ataxie. Precipitarea cristalelor de bilirubină în celulele papilei renale provoacă tulburări ale capacității de concentrare a urinii.

Heterozigoții acestei enzimopatii au o activitate a glucuroniltransferazei diminuată la aproximativ 50% din normal și de aceea bilirubinemia nu este modificată. Atît la homozigoți cît și la heterozigoți defectul de conjugare afectează și alte substanțe care se elimină prin bilă ca glucuronoconjugați (hidrocortizon, mentol, salicilați etc.) și fenobarbitalul nu corectează defectul.

Descoperirea de către Gunn a unei sușe de șobolani albi cu această anomalie enzimatică și cu manifestări umorale și nervoase asemănătoare celor din sindromul Crigler-Najjar, a permis aprofundarea studiilor genetice, ajungîndu-se la concluzia că leziunea genetică implică probabil un locus care controlează structura membranei microsomiale, mai degrabă decît deleția genei care controlează sinteza glucuroniltransferazei. De aceea tratamentul microsomilor acestor șobolani cu fosfolipază sau triton nu mărește activitatea glucuroniltransferazei, cum se observă la animalele normale (10) (35).

— *Sindromul Arias* este caracterizat printr-un deficit incomplet al activității glucuroniltransferazei (în medie există o activitate de 5—10% din cea normală). Defectul enzimatic, transmis autosomal dominant cu penetrație incompletă, se manifestă încă din copilărie prin hiperbilirubinemie obișnuit cuprinsă între 8—20 mg/ml, bilă colorată în galben, cu un conținut de bilirubină mai redus decît la normali și reprezentat mai ales de forma conjugată, excreție redusă de urobilinogen în fecale (30—80 mg/24 ore), absența obișnuită a manifestărilor neurologice. Deficitul enzimatic este prezent și pentru alte substraturi care se elimină prin bilă sub formă de glucuronoconjugați, iar administrarea de fenobarbital scade nivelul bilirubinemiei prin activarea sintezei glucuroniltransferazei, ca urmare a proliferării reticulului endoplasmic neted hepatocitar (5).

Deficienţele dobîndite ale conjugării bilirubinei se datorează inhibării activităţii glucuroniltransferazei. Dintre acestea menţionăm sindromul observat la nou-născuţii hrăniţi la sîn, ca urmare a inhibării glucuroniltransferazei de către un sterol (pregnan-3α, 20 β-diol) prezent în laptele matern. Această entitate clinică, descrisă de Arias şi Gartner (1964), este caracterizată prin hiperbilirubinemie predominant neconjugată cuprinsă între 14—25 mg/100 ml şi manifestări clinice grave care dispar obişnuit în 3—12 zile după suspendarea suptului (21) (22).

Sindromul Lucey-Driscoll, observat la nou-născuţi din mame sănătoase, este caracterizat prin bilirubinemie neconjugată foarte crescută (pînă la 60 mg/100 ml), frecvent însoţită de icter nuclear. La cei care supravieţuiesc, în cîteva săptămîni icterul dispare şi bilirubinemia revine la normal. Patogenia sindromului nu este cunoscută, dar se admite că hiperbilirubinemia ar fi consecinţa prezenţei în sîngele sugarului şi /sau al mamei (în timpul sarcinii) a unui factor, poate tot un sterol, asemănător pregnan-3α, 20β-diolului, care inhibă glucuroniltransferaza şi consecutiv conjugarea bilirubinei. Această concluzie se bazează pe constatarea că *in vitro* serul matern inhibă activitatea glucuroniltransferazei. Activitatea acestui factor, încă neidentificat, atinge concentraţia maximă în serul matern înainte de naştere şi dispare postnatal.

Tratamentul cu novobiocină provoacă de asemenea icter la nou-născuţi, probabil prin inhibarea conjugării bilirubinei.

Pe baza analogiei cu glucuronoconjugarea altor substrate, a formării bilirubinei „directe" şi a incorporării de substanţe radioactive în conjugaţii hidrosolubili, se admitea mai demult că ar exista tulburări ale conjugării bilirubinei în diverse afecţiuni hepatice (ciroze, hepatite acute virale, hepatite alcoolice etc.) şi în hepatopatiile experimentale provocate prin deficit de proteine sau intoxicaţie cu tetraclorură de carbon. Prin metoda specifică de determinare a activităţii glucuroniltransferazei în fragmente hepatice, s-a precizat că activitatea enzimei este scăzută doar în stadii terminale de ciroză, în sindromul Gilbert şi boala Wilson, în timp ce în icterul prin colestază activitatea este crescută, iar în celelalte afecţiuni hepatice dobîndite sau provocate experimental nu este modificată, dar creşte proporţia plasmatică de monoglucuronat şi sulfoconjugaţi, concomitent crescînd şi eliminările lor biliare. Obstrucţiile biliare cronice determină creşterea monoglucuronatului şi a sulfatului plasmatic, în timp ce obstrucţiile acute măresc proporţia diglucuronaţilor, iar după înlăturarea obstrucţiei creşte semnificativ proporţia de conjugaţi dizaharidici în bilă. Hepatectomia experimentală este urmată de dispariţia din plasmă a diglucuronatului şi a conjugaţilor nonglucuronici, dar nu şi a monoglucuronatului, dovadă că numai ficatul poate transforma monoglucuronatul în diglucuronat şi sintetiza alţi conjugaţi. Nu s-a precizat încă dacă aceste modificări în proporţia conjugaţilor sînt rezultatul alterării activităţii diverselor enzime ale conjugării, sau a diferenţelor în ratele de hidroliză sau de excreţie biliară şi urinară a conjugaţilor retenţionaţi.

c) **Icterele postmicrosomiale** ereditare sau dobîndite sînt consecinţa tulburării funcţiei hepatocitare de excreţie activă a bilirubinei conjugate în canaliculii biliari. Excreţia bilirubinei este un fenomen activ energodependent, pentru că se realizează contra unui gradient de concentraţie şi necesită integritatea structurală a microvililor membranei plasmatice de la polul biliar al hepatocitului, activitatea normală a enzimelor care catalizează procesele energogenetice

(ATP-aza, nucleotidaza) şi, probabil, prezenţa unei substanţe acceptoare.

Deficienţele ereditare ale secreţiei bilirubinei în canaliculii biliari stau la baza sindroamelor Dubin-Johnson şi Rotor (18) (43).

Sindromul Dubin-Johnson este o afecţiune familială şi ereditară, transmisă autosomal recesiv, descoperită de obicei la pubertate şi caracterizată prin hiperbilirubinemie conjugată (obişnuit sub 10 mg/100 ml), adesea oscilantă, agravată de sarcină, intervenţii chirurgicale sau infecţii, constituită în proporţie de 2/3 din bilirubină conjugată. Boala are o evoluţie cronică, manifestîndu-se prin icter discret, intermitent sau persistent, hepatomegalie uşoară în 2/3 din cazuri, scaunele hipocolice, colurie. Alterarea excreţiei hepatocitare afectează nu numai bilirubina ci şi alţi anioni organici (BSP, substanţele iodate de contrast, roz Bengal, verde de indocianină), a căror captare şi depozitare hepatică sînt normale, dar a căror excreţie biliară este foarte alterată, avînd valori ale Tm sub 10% din normal. În schimb, excreţia sărurilor biliare se face normal, dovadă a existenţei unui defect specific al secreţiei anionilor organici, disociat de secreţia sărurilor biliare. În lisosomii hepatocitelor centrolobulare există depuneri de pigment brun cu granulaţii mari, care histochimic seamănă cu lipofuscina, dar diferă de aceasta fiind PAS pozitive. Acest pigment este un compus derivat din metaboliţii epinefrinei, a căror excreţie biliară este de asemenea alterată, sau după alţi autori este melanină.

Mecanismele patogenice ale sindromului Dubin-Johnson nu sînt încă cunoscute, dar creşterea marcată a raportului urinar coproporfirine I/ coproporfirine III, prin diminuarea importantă a excreţiei izomerului III, sugerează un defect al uroporfirinogen-III-cosintetazei, care are ca urmare incapacitatea hepatică de a excreta izomerul I ce se acumulează în ficat şi se excretă prin urină. Alţi autori au susţinut că retenţia coproporfirinei I ar leza secundar sistemul excretor hepatic, provocînd tulburările caracteristice sindromului.

Sindromul Rotor, a cărui existenţă ca entitate clinică aparte este pusă la îndoială de unii autori care îl consideră ca o formă heterozigotă a sindromului Dubin-Johnson, este caracterizat clinic prin manifestări similare cu ale acestuia, dar fără hepatomegalie şi fără dureri, iar morfopatologic prin lipsa depunerilor pigmentare intrahepatocitare. Activitatea serică a fosfatazei alcaline este scăzută chiar în timpul perioadelor icterice, iar activitatea enzimelor de conjugare este normală. Studiul dinamicii excreţiei BSP arată alterări prezente la începutul curbei, ceea ce sugerează existenţa unor tulburări ale captării anionilor organici, inclusiv a bilirubinei. Manifestările pot debuta încă din perioada neonatală, iar evoluţia este benignă, icterul putînd dispare în cîteva luni sau să se cronicizeze şi să evolueze în puseuri.

Deficienţele dobîndite ale excreţiei bilirubinei în canaliculii biliari sînt consecinţa fie a unor factori care alterează însuşi procesul secretor, fie a unor factori care produc colestază intrahepatică printr-un obstacol situat la nivelul canaliculilor biliari (tumefierea microvililor canaliculari, dilataţia, fragmentarea şi obstrucţia prin trombi biliari). Diferenţierea între aceste două mecanisme este extrem de dificilă, în special pentru că în colestaza intrahepatică adevărata alterarea se află probabil la nivelul membranei canaliculare şi constă în dereglarea aparatului secretor al sărurilor biliare şi al anionilor organici şi/sau creşterea anormală a permeabilităţii, care permite regurgitarea constituenţilor biliari în plasmă. Deci, colestaza intrahepatică este mai de-

grabă un defect secretor decît unul de transport biliar.

Colestaza intrahepatică recidivantă de sarcină, observată în special în ultimele 4 luni de gestaţie, debutează prin prurit, mai ales nocturn — în cazuri uşoare singura manifestare clinică —, în timp ce în cazuri mai severe după 1—2 săptămîni apare un icter discret, cu bilirubinemie obişnuit sub 5 mg/100 ml, predominant conjugată, eliminări urinare de urobilinogen şi bilirubină, creştere puternică a activităţii enzimelor de „excreţie" (fosfataza alcalină, N-nucleotidaza, leucinaminopeptidaza) şi creştere moderată a GOT şi GPT, intensă hipercolesterolemie (pînă la 500 mg/100 ml), lipsa de modificări ale testelor de disproteinemie. Modificările clinice şi de laborator sînt cele ale unui icter obstructiv incomplet, cu colestază intrahepatică discretă şi diseminată, care, fără a influenţa starea generală a gravidei, cedează spontan la 1—2 săptămîni după naştere şi se repetă agravîndu-se cu ocazia sarcinilor ulterioare. Dacă prognosticul matern este bun, în schimb, trebuie semnalat că în peste jumătate din cazuri se produce naşterea prematură. Colestaza intrahepatică recidivantă a sarcinii a fost atribuită fie unui exces de estrogeni, fie hipersensibilizării capiliculilor biliari faţă de hormonii steroizi, dovadă fiind reapariţia icterului cu ocazia administrării de contraceptive orale la paciente care au avut asemenea manifestări în timpul gravidităţii.

Icterul colestatic postoperator (Caroli) a fost observat după diverse operaţii mari şi laborioase (mai ales abdominale), dar şi după traumatisme grave şi arsuri întinse cu stări de şoc. Apărut după 1—7 zile postoperator, mai ales la bărbaţii de peste 50 de ani, acest tip de icter, neînsoţit de manifestări subiective sau dispeptice, este caracterizat prin creşteri ale bilirubinemiei (1,5—30 mg/100 ml), mai ales sub formă conjugată, scaune normal colorate, creşteri minime ale transaminazelor şi fosfatazei alcaline, uneori scăderi uşoare ale colinesterazei serice. Mecanismul de producere al acestui icter postoperator, care de altfel retrocedează rapid, este complex, disenzimia fiind consecinţa mai multor factori printre care: stresul operator, deficitul irigaţiei hepatice, eventualele infecţii, medicaţia administrată şi mai ales transfuziile de sînge conservat.

Hepatitele acute virale şi cele determinate de agenţi toxici sau biologici se însoţesc de retenţie de bilirubină şi icter consecutiv. Hiperbilirubinemia, variabilă deobicei între 10—40 mg/100 ml, este datorată creşterii atît a formei conjugate cît şi a celei neconjugate (prima reprezentînd obişnuit aproximativ 65% din total). S-a remarcat lipsa unei corelaţii directe între nivelul bilirubinemiei şi intensitatea icterului. Bilirubina conjugată trece în urină, iar scaunele sînt hipocolice. În perioadele iniţiale de evoluţie a procesului hepatitic se excretă în urină urobilinogen în cantităţi crescute, în perioada icterică urobilinogenuria dispare şi reapare după dispariţia bilirubinuriei. Semnele de laborator prezentate demonstrează că icterul prin leziuni hepatocelulare are o patogenie complexă, fiind consecinţa, atît a unor tulburări de metabolizare hepatocitară a bilirubinei, cît şi a unei colestaze intrahepatice (frecvent şi extrahepatice). Creşterea bilirubinei neconjugate este datorată hemolizei prin procese imunologice sau toxice directe, precum şi alterării proceselor de captare şi conjugare intrahepatocitară consecutivă lezării acestor celule, iar creşterea bilirubinei conjugate a fost atribuită stabilirii unor comunicări directe între capiliculii biliari şi capilarele sanguine, ca rezultat al leziunilor necrotice ale traveelor hepatice, ocluziei capiliculilor biliari din cauza intumescenţei hepatocite-

lor, al infiltrării edematoase pericolangiolare, al celulelor descuamate şi dezintegrate şi al trombilor biliari prezenţi în lumenul canaliculilor biliari şi, în sfîrşit, al inversării polarităţii funcţionale a hepatocitelor, care nemaiputînd să excrete componenţii biliari în capiliculii biliari îi excretă în lumenul sinusoidelor. Intervenţia în grade diferite a acestor multiple mecanisme patogenice metabolice şi obstructive, imprimă anumite caracteristici clinice, umorale şi evolutive sindromului icteric şi explică lipsa de corelaţii între intensitatea leziunilor morfopatologice hepatice şi apariţia şi evoluţia icterului.

Hepatitele cronice virale sau de altă etiologie (toxice, microbiene, parazitare, alcoolice, carenţiale etc.) evoluează obişnuit fără icter sau doar cu un subicter conjunctival intermitent (forma persistentă), sau cu puseuri icterice de cîteva săptămîni sau luni, însoţite de diverse manifestări sistemice ale lezării hepatice (forma activă sau agresivă). În hepatitele cronice hiperbilirubinemia este datorată creşterii atît a formei conjugate cît şi a celei neconjugate, analizele cinetice ale *clearance*-urilor bilirubinei şi ale BSP arătînd diminuări ale Tm secretor la 25—50% din normal şi valori ale captării şi stocării doar de 10—25% din normal. Aceste tulburări sînt consecinţa unor multiple şi complexe alterări hepatocitare, a circulaţiei hepatice anormale şi a colestazei intrahepatice.

Cirozele hepatice se însoţesc de icter permanent sau episodic. Icterul permanent este caracteristic cirozelor biliare şi este de tip colestatic. În *ciroza biliară primitivă* (colangita cronică distructivă nesupurativă sau boala Hanot-Mac Mahon) există colestază intrahepatică, prin distrugerea progresivă a canalelor biliare interlobulare de cauză necunoscută, poate prin mecanisme autoimune. Boala, prezentă mai ales la femei adulte, debutează prin prurit şi după cîteva luni sau ani apare şi icter de tip colestatic, cu bilirubinemie, predominant conjugată, uneori moderat crescută (2-4 mg/100 ml), alteori mult crescută, simulînd obstrucţia căii biliare principale. Scaunele sînt incomplet decolorate şi urinile închise la culoare. Fosfatazele alcaline serice sînt mult crescute — semn important de diagnostic —, transaminazele moderat crescute, creşterea β- şi γ-globulinelor (cu augmentarea IgM) şi în aproape majoritatea cazurilor prezenţa în ser de anticorpi antimitocondriali. Evoluţia, în general de cîţiva ani, este întotdeauna mortală prin insuficienţă hepatocelulară sau hemoragii digestive prin hipertensiune portală.

Ictere episodice pot apare oricînd şi în orice tip etiologic de ciroză, prin reactivări ale procesului hepatitic. Cirozele alcoolice se însoţesc la aproximativ un sfert din bolnavii spitalizaţi de bilirubinemii de peste 30 mg/100 ml, în cea mai mare parte (60—70%) conjugată, rezultînd prin colestază intrahepatică. Creşterea bilirubinei neconjugate este datorată hemolizei, alterării glucuronoconjugării şi/sau creşterii fracţiunii nonhemoglobinice a bilirubinemiei. În 2 din 3 cazuri icterul cirozelor alcoolice se însoţeşte şi de alte semne de insuficienţă hepatocelulară sau de hipertensiune portală şi are un prognostic foarte sever. Excepţional de rar, prin procese de hemoliză autoimună, se produc subictere în unele ciroze splenomegalice (16 b).

Colestaza intrahepatică recurentă benignă (boala Tygstrupp şi Summerskill-Walshe) este o afecţiune rară, caracterizată prin atacuri intermitente de icter, însoţite de prurit intens prin retenţie de săruri biliare, astenie, anorexie, greţuri, dureri în hipocondrul drept, pierdere în greutate, scaune hipocolice. Bilirubinemia (obişnuit între 20—40 mg/100 ml), în cea mai mare parte conjugată, evoluează paralel cu creşterile fosfatazei alcaline, transamina-

zele sînt doar uşor crescute, iar testele de disproteinemie sînt negative. Episoadele icterice durează cîteva săptămîni sau luni şi se repetă, după perioade total asimptomatice, uneori la intervale regulate. Substratul morfologic al acestei afecţiuni, familială în aproape jumătate din cazuri şi probabil genetică, este constituit de edemul celulelor canaliculilor biliari care obstruează lumenul canalicular, iar în cazurile cu evoluţie prelungită se asociază şi leziuni hepatocelulare şi infiltrate inflamatorii în spaţiile Disse(16b).

Obstrucţiile căilor biliare intrahepatice cu colestază intrahepatică consecutivă se mai întîlnesc în următoarele afecţiuni:

— atrezia căilor biliare intrahepatice, uneori asociată şi cu atrezia căilor biliare extrahepatice, se observă la copil şi se datorează unui defect de dezvoltare a canalelor biliare mici, sau distrugerii secundare a căilor biliare normal formate; recent s-au adus dovezi că atrezia intrahepatică este consecinţa unui defect ereditar al sintezei sărurilor biliare, urmat de acumularea în ficat a unei sări biliare monohidroxilate, care produce colestază intrahepatică gravă şi leziuni ale ducturilor;

— colangita sclerozantă privitivă de cauză necunoscută este caracterizată prin interesarea canalelor biliare intralobulare, a căilor biliare extrahepatice şi chiar a colecistului, tradusă clinic prin colestază şi angiocolită. Obstrucţiile biliare prelungite cu infecţia căilor biliare sînt cauza colangitelor sclerozante secundare, caracterizate prin scleroza canalelor biliare intrahepatice ca urmare a inflamaţiei peretelui lor;

— tumorile hepatice şi hemopatiile maligne (leucemii, boala Hodgkin), prin infiltrare hepatică, pot determina colestază, în general anicterică; amiloidoza, steatoza, leziunile granulomatoase hepatice (tuberculoză, sarcoidoză, bruceloză, schistosomiază etc.) pot de asemenea să producă colestază, în general anicterică, prin blocarea canalelor biliare interlobulare, dar probabil şi a canalelor intrahepatice mai mari.

Anumite droguri pot produce ictere cu mecanisme, aspecte clinice şi umorale diferite. Astfel, unele droguri, în special steroizii alchilaţi în poziţia 17 (metiltestosteron, noretandrolon, estrogenii, contraceptivele orale etc.), reduc reversibil capacitatea ficatului de a excreta anionii organici, inclusiv bilirubina, fără a provoca leziuni hepatocitare sau ale spaţiilor Disse; alte droguri produc leziuni necrotice hepatocelulare prin acţiuni metabolice — blocarea unor procese esenţiale, sustragerea unor metaboliţi necesari, inhibiţie competitivă etc. (uretan, 6-mercaptopurina, novobiocina etc.); alte droguri provoacă leziuni de tip hepatitic (cincofen, derivaţii hidrazidici de tip inhibitori MAO, tuberculostatice etc.); în sfîrşit, altele produc colestază intracanaliculară, asociată uneori cu semne de hipersensibilizare (clorpromazina, neoarsfenamina, acidul paraaminosalicilic, fenilbutazona, nitrofurantoina, tiouracilul, tolbutamidul, unele sulfamide etc.).

C. *Icterele posthepatice*

Icterele posthepatice sînt consecinţa obstrucţiei parţiale sau totale a căii biliare comune extrahepatice, obişnuit de către o leziune unică locală. Cauzele cele mai frecvente ale acestor ictere sînt litiaza coledociană şi cancerul capului pancreatic, mult mai rare fiind obstrucţiile prin afectări ale coledocului şi/sau ampulei Vater prin: inflamaţii, stenoze (postinflamatorii sau postoperatorii), tumori, pătrundere de paraziţi (ascarizi, echinococoză, schistosomiază), sau consecutiv unei fibroze produsă de o pancreatită cronică, sau compreşiunii datorate unei adenopatii tuberculoase sau tumorale.

În obstrucţiile biliare totale icterul este intens, prin retenţie de bilirubină predominant conjugată, dar şi neconjugată (aproximativ 35% din total), crescută ca urmare a deconjugării glucuronaţilor reţinuţi în ţesuturi, scaune acolice, bilirubinurie intensă, absenţa stercobilinei din fecale şi a urobilinogenului din urină. Ca urmare a eliminării renale de mari cantităţi de bilirubină (al cărei *clearance* este de 0,3—0,5 ml/min), se ajunge la excreţia urinară aproape a întregii cantităţi de bilirubină conjugată formată zilnic (150—350 mg) şi de aceea bilirubinemia se menţine la un nivel constant de 25—30 mg/100 ml. În obstrucţiile parţiale, fecalele nu sînt total şi permanent decolorate, iar în urină apare intermitent urobilinogen. Icterele prin obstrucţie extrahepatică se însoţesc de creşteri ale activităţii serice a enzimelor de „excreţie" din membrana hepatocitară (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, leucinaminopeptidaza) şi de creşterea concentraţiei plasmatice a sărurilor biliare şi a colesterolului esterificat. Înlăturarea obstacolului de pe căile biliare este urmată de negativarea reacţiei directe van den Bergh, deşi uneori reacţia poate să se menţină pozitivă încă mult timp după ce s-a normalizat nivelul bilirubinemiei.

Icterul prin obstrucţie biliară cu colestază extrahepatică este consecinţa inversării tranzitului intrahepatocitar al bilirubinei, care nemaiputîndu-se excreta în capiliculii biliari se descarcă în sinusoide, dar şi a comunicărilor directe care se stabilesc între canaliculele biliare şi capilarele sanguine şi/sau limfatice, consecutiv dilacerării şi necrozei cordoanelor hepatocitare.

Colestaza prin obstacole biliare extrahepatice impune un tratament chirurgical, în timp ce colestazele intrahepatice trebuie tratate medical. De aceea este necesar a se face un diagnostic diferenţial precis între aceste două tipuri etiopatogenice de colestaze, adeseori foarte dificil în clinică, deoarece toate formele de colestază produc aceleaşi modificări clinice şi biochimice, dilataţie, inflamaţie şi formare de trombi biliari în canaliculi proximal de obstacol şi, dacă obstrucţia se menţine mai mult, leziuni secundare hepatocelulare. În general, pe baza anamnezei şi a unui examen fizic amănunţit, se poate pune diagnosticul topografic şi etiologic al colestazei, dar uneori diagnosticul poate fi precizat numai prin explorare chirurgicală.

EXCREȚIA LACTATĂ

Glanda mamară — organ — secretor temporar funcționînd doar în perioada de lactație — începe să secrete încă din ultima parte a sarcinii, dar adevărata secreție se instalează după cîteva zile de la naștere. Declanșarea secreției lactate (lactogeneza) se află sub control hormonal complex, la care participă estrogenii, progesteronul, hormonii placentari, prolactina, iar menținerea secreției (galactopoieza) este reglată de asemenea hormonal, predominant de către prolactină și, accesoriu, de somatotropină și hormonii tiroidieni. Secreția lactată este de tip holomerocrin, realizîndu-se prin detașarea porțiunii apicale a celulelor epiteliale acinare în lumenul canalului excretor (27). Constituenții specifici ai laptelui sînt sintetizați în celulele glandei mamare din materiale aduse de sînge și anume lactoza din glucoză, proteinele (caseinogenul și lactalbumina) din aminoacizi și proteine plasmatice și lipidele din acizii grași și din acetat. Ejecția laptelui din glanda mamară nu este doar rezultatul suptului, care realizează o creștere a presiunii în canalele galactofere — proces ce mărește mult activitatea secretorie a glandei —, dar și a contracției celulelor mioepiteliale care înconjură acinii, sub acțiunea ocitocinei descărcată din neurohipofiză ca urmare a suptului. La rîndul său, ocitocina stimulează și descărcarea de factori lactogenici și galactopoietici din adenohipofiză, activînd secreția lactată.

Compoziția laptelui variază în timpul perioadei de lactație, dar și în cursul zilei și chiar în timpul suptului. Astfel în primele 5 zile postpartum se secretă colostru — un lichid galben închis, bogat în proteine și minerale și conținînd celule mari granuloase încărcate cu grăsime. În următoarele 5 zile compoziția secreției lactate se modifică prin creșterea conținutului în glucide (lactoză) și scăderea conținutului în proteine totale și săruri — laptele intermediar sau de tranziție —, și deabia după primele 2—3 săptămîni se ajunge la secreția laptelui „normal", care se va secreta ulterior tot timpul perioadei de lactație. Variațiile constituenților acestor diverse tipuri de secreție lactată, comparativ cu compoziția laptelui de vacă, sînt prezentate în tabelul XXII Conținutul mediu lipidic al laptelui pe 24 ore este de 35 g/l, dar la ora 6 dimineața, cînd este cel mai redus, poate ajunge la 25 g/l, iar la ora 10 dimineața, cînd atinge valoarea maximă, poate fi de 40 g/l; de asemenea la începutul suptului conținutul lipidic al laptelui este de numai 10 g/l, iar la sfîrșitul suptului poate ajunge la 60 g/l, odată cu creșterea conținutului lipidic scăzînd concentrația lactozei și a proteinelor solubile, dar crescînd cea a caseinogenului.

Regimul alimentar al lehuzei influențează atît cantitatea cît și compozi-

CONSTITUENȚII PRINCIPALI AI COLOSTRULUI, LAPTELUI INTERMEDIAR, LAPTELUI NORMAL ȘI AI LAPTELUI DE VACĂ

(MODIFICAT DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

Constituenții (medii)	Colostru (primele 5 zile postpartum)	Lapte intermediar (6–10 zile postpartum)	Lapte normal (de la 15 zile până la 15 luni postpartum)	Lapte de vacă
Lactoză (g/l)	57	64	71	47
Oligozaharide (g/l)	—	—	6	—
Lipide totale (g/l)	29,5	35,2	45,4	38,0
Colesterol (mg/l)	280	241	139	110
Fosfolipide (mg/l)	12	15,5	10,5	—
Proteine totale (g/l)	22,9	15,9	10,6	30,9
Caseină (g/l)	—	5,1	3,7	25,0
Lactalbumină (g/l)	—	7,8	3,6	2,3
Lactoglobulină (g/l)	—	—	—	2,1
Albumină serică (g/l)	2,5	0,37	0,32	0,4
Imunoglobuline serice(g/l)	1,0	0,36	0,09	0,8
Aminoacizii totali (g/l)	12,0	9,4	12,8	33,0
N rezidual total (mg/l)	—	479	324	281
N ureic (mg/l)	—	111	180	131
N ac. uric (mg/l)	—	—	22	7,7
N creatininic (mg/l)	—	—	11	3,2
N creatinic (mg/l)	—	—	11	11,9
N aminoacidic (mg/l)	—	44	50	48,2
N colinic (mg/l)	—	—	10,3	—
Lizozim (mg/l)	460	—	390	0,13
Vitamina A (mg/l)	1,61	0,88	0,61	0,27
Caroteni (mg/l)	1,37	0,38	0,25	0,77
Colecalciferol (μg/l)	—	—	1,5	1,4
Colecalciferol sulfat (μg/l)	—	—	10	4,4
25-OHD$_3$ (μg/l)	—	—	0,15	0,25
α—Tocoferol (mg/l)	14,8	8,9	2,4	0,6
Tiamină (mg/l)	0,019	0,059	0,142	0,43
Riboflavină (mg/l)	0,302	0,369	0,373	1,56
Vitamină B$_6$ (mg/l)	—	—	0,18	0,51
Ac. Nicotinic (mg/l)	0,75	1,75	1,83	0,74
Ac. folic total (μg/l)	—	—	—	320
Ac. folic liber (μg/l)	5,0	5,7	14	90
Vitamina B$_{12}$ (μg/l)	0,063	0,10	0,34	2,48
Biotină (μg/l)	—	—	11	22
Ac. pantotenic (mg/l)	1,83	2,88	2,46	3,4
Ac. ascorbic (mg/l)	72	71	52	11
Natriu (g/l)	0,501	0,294	0,172	0 ,768
Kaliu (g/l)	0,745	0,636	0,512	1,43
Calciu (g/l)	0,481	0,414	0,344	1,37
Magneziu (g/l)	0,042	0,035	0,035	0,13
Cupru (mg/l)	1,34	1,04	0,51	0,102
Fier (mg/l)	1,0	0,59	0,50	0,45
Zinc (mg/l)	5,99	3,82	1,18	3,9
Mangan (mg/l)	—	—	—	20
Crom (mg/l)	—	53	80	50
Cobalt (mg/l)	—	—	—	—
Plumb (mg/l)	—	—	26	—

ţia laptelui, un regim hipocaloric determinînd la început pierderi în greutate, deoarece secreţia lactată se realizează datorită catabolismului ţesuturilor organismului matern şi doar mai tîrziu diminuă, în schimb, un regim hipercaloric nu măreşte nici cantitatea totală şi nici conţinutul laptelui în diverşi constituenţi, cu excepţia proteinelor care cresc.

În secreţia lactată nu se excretă deci substanţe de catabolism sau excedentare în organismul lehuzei, ci constituenţi necesari creşterii şi dezvoltării sugarului. Secreţia lactată aduce sugarului cantităţi crescute de proteine de bună calitate şi uşor asimilabile (caseinogen, lactalbumină, lactoglobulină), precum şi o mare cantitate de aminoacizi din care să-şi sintetizeze propriile proteine; de asemenea prin lapte sînt aduse cantităţi ridicate de lipide şi glucide (lactoză), materiale energogenetice preţioase. Laptele conţine şi mineralele necesare sugarului — excepţie făcînd doar fierul care se găseşte în cantităţi minime — precum şi mari cantităţi de imunoglobuline (mai ales în colostru), care asigură protecţia pasivă faţă de infecţii, pînă la intrarea în funcţie a mecanismelor imunologice proprii (tabelul XXIII)

TABELUL XXIII

CONŢINUTUL ÎN IMUNOGLOBULINE (CLASELE G.A.M.) ÎN COLOSTRU (REPRODUS DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

Clasa de Ig	Prima zi	A 4-a zi
IgG	0,43	0,04
IgA	17,4	1,00
IgM	1,59	0,10

Ocazional şi temporar secreţia lactată poate constitui o cale de excreţie pentru unele substanţe străine organismului, în special pentru anumite toxice şi numeroase medicamente. Transportul substanţelor toxice şi al drogurilor din sînge în lapte depinde de mai mulţi factori: concentraţia plasmatică maternă, condiţionată de posologie, calea de administrare şi caracteristicile farmacologice, mecanismele de transfer din plasmă în lapte, la rîndul lor dependente de caracteristicile fizico-chimice ale substanţei şi de caracteristicile laptelui şi, în sfîrşit, soarta substanţei ajunsă cu laptele în intestinul sugarului, care prin anumite caracteristici de pH, floră intestinală etc. diferă de cel al adultului. Unele medicamente administrate mamei ajung în lapte în cantităţi suficient de mari ca să poată exercita efecte farmacodinamice asupra sugarului. Din multitudinea de droguri care pot produce asemenea efecte nedorite menţionăm:

— antibioticele, care trec în lapte în cantităţi variabile în funcţie de tipul de drog şi care uneori determină modificări ale florei intestinale a nou-născutului, trebuie administrate numai cu indicaţie precisă şi eventual impun suspendarea temporară sau chiar definitivă a alăptării;

— sulfamidele, care pot atinge în lapte concentraţii similare celor din plasma maternă, sînt contraindicate cel puţin în primele 2 săptămîni post-partum din cauza riscului de alergii, deplasare a bilirubinei, anemii hemolitice (la nou-născuţi cu deficit de glucoză-6-fosfatdehidrogenază);

— neurolepticele, tranchilizantele şi barbituricele trec în lapte în cantităţi care riscă să provoace efecte sedative, de aceea este contraindicată adminis-

trarea lor cronică sau în doze mari la femeile lactante;

— bromurile, utilizate în trecut ca hipnotice, sînt contraindicate în timpul alăptării, deoarece provoacă la sugar tulburări digestive, cutanate și neurologice (somnolență);

— antiepilepticele în doze mari și priză continuă pot produce somnolență și hipotonie;

— derivații secarei cornute, care se elimină în cantități crescute în lapte, scad lactația prin inhibarea secreției de prolactină și pot provoca intoxicații la sugar (vome, diaree, modificări tensionale);

— tonicardiacele, care străbat și placenta, se află în lapte în concentrații similare celor plasmatice și ca urmare a alăptării există riscul acumulării lor, deși cantitățile ingerate sînt foarte reduse;

— anticoagulantele orale pot provoca la sugar un deficit al factorilor coagulării a căror sinteză necesită prezența vitaminei K, deficit care poate rămîne latent sau să se exteriorizeze cu ocazia unui traumatism; în schimb heparina, care are o moleculă mare trece în lapte doar în cantități foarte mici și nu provoacă tulburări de coagulare, fiind distrusă în intestinul sugarului;

— diureticele (tiazidele, furosemidul, spironolactona) diminuă lactația și ajung în lapte doar în cantități mici;

— hormonii în marea majoritate sînt excretați în lapte și ca urmare pot provoca tulburări la sugar, de aceea este contraindicată terapia hormonală la femeile care alăptează; contraceptivele orale diminuă lactația și pot provoca ginecomastie la sugar;

— purgativele antrachinonice (cascara, aloes, rubarba, sena), fenolftaleina etc. administrate mamei în doze mari pot provoca diaree la sugar;

— antiinflamatoricele (acid acetilsalicilic, derivații fenilbutazonei, indometacina etc.) sînt de asemenea contraindicate în timpul lactației.

În încheiere redăm după Bavoux și Francoual un tabel de droguri contraindicate, cu risc, sau încă puțin studiate la femei lactante.

TABELUL XXIV

Medicamente		
Contraindicate	**Cu risc**	**Puțin studiate**
Ac. nalidixic (Negram) Anticanceroase Anticoagulante orale Antitiroidiene de sinteză Bromuri Cloramfenicol și derivați Dihidrotahisterol și vit. D. (doze mari) Derivați de ergot Ioduri Laxative chimice Morfinice Elemente radioactive Sulfamide Tetracicline Tutun (în doze mari)	Ac. acetilsalicilic Aminozide Cofeină Etanol Corticoizi Digitalice Diuretice Teofilină Nitrofurantoină Psihotrope (anxiolitice, barbiturice, neuroleptice)	Amfetamine Analgezice Antibiotice Antidepresive triciclice Atropinice Cardiotonice Antiaritmice Fenilbutazona și derivați

Bibliografie selectivă

1. AITA, A.J. — Manifestări neurologice în bolile generale, Editura medicală, Bucureşti, 1968, p. 23.
2. ANDERSON, K.E., JAVIT, N.B. — — Bile Formation. În: „The Liver: Normal and Abnormal Functions" (ed. de Becker, F.F.), Marcel Dekker, Inc. New York, 1974, p. 371.
3. ANDREI, V., LUCHIAN, I. — *Neurologia (Buc.)*, 1975, *20*, 3, 197.
4. APPENZELLER, O. — The Autonomic Nervous System, North — Holland Publ. Comp., Amsterdan, 1976, p. 243.
5. ARIAS, I.M., FURMAN, M., TAPLEY, D.F., ROSS, J.E., — *Nature* (London), 1963, *197*, 1 109.
6. ARSENI, C., BOTEZ, M.I. — Tulburări viscero-vegetative şi trofice în leziunile encefalice, Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, p. 165.
7. BARRET, P.V.D., CLINC., M.J., BERLIN, N.I. — *J. Clin. Invest.*, 1966, *45*, 1 657.
8. BERK, P.D., BLOOMER, J.R., HOWE, R.B., BLASCHKE, T.F., BERLIN, N.I. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1972, *79*, 364.
9. BERNSTEIN, L.H., BEN-EZZER, J., GARTNER, L.M., AVIS, I.M. — *J. clin. Invest.*, 1966, *45*, 1 194.
10. BISSELL, D.M., HAMMAKER, L., SCHMID, R. — *Blood*, 1972, *40*, 812.
11. BURCH, G.E., KONES, R.J. — *Amer. J. Med.*, 1973, *54*, 378.
12. CÂMPEANU, E., ARGINTARU, D., LAKATOS, A., MAREŞ,V., ŞERBAN, M — Neurologie clinică (vol. I), Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 210.
13. CLOWARD, R.B. — *J. Neurosurg.*, 1969, *30*, 545.
14. COBURN, R.F. — New Engl. J. Med., 1970, *283*, 512.
15. CUCUIANU, M., OLINIC, N., GOIA, A., FEKETE, T. — Biochimie clinică, vol. II, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 177.
16. FELSHER, B.F., RICHARD, D., REDEKER, A.G. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 170.

16\. *bis*. FODOR, O. — Tratat elementar de medicină internă, vol. II, Edit, Dacia, Cluj-Napoca, 1973, p. 469.

17. GARTNER, L.M., LANE, D.L., CORNELIUS, C.E. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, *220*, 1 528.
18. GELEHRTER, T.D. — *New Engl. J. Med.*, 1976, *294*, 589.
19. GRAY, C.H., NEUBERGER, A. SNEATH, P.H.A. — *Biochem. J.*, 1950, *47*, 87.
20. GREENHALGH, R.M., ROSENGARTEN, D.S., MARTIN, P. — *Brit. med. J.*, 1971, *1*, 332.
21. ISRAELS, G.L., SKANDERBERG, J., GUYDA, H., ZINGG, W., ZIPURSKY, A. — *Brit. J. Heamatol.*, 1963, *9*, 50.
22. JAVITT, N.B. — *New Engl. J. Med.*, 1976, *295*, 1 465.
23. JOHNSON, R.H., SPALDING, J.K. — Disorders of the Autonomic Nervous System, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1974, p. 179.
24. KEELE, C.A., NEIL, E. — Samson Wright's Applied Physiology Ed. a XII-a, Oxford University, Press, Londra, 1973.

24\. *bis*. LATNER, A.L. — Cantarow and Trumper Clinical Biochemistry (ed. VII), V.B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1975, p. 633.

25. LEVI, A.J., GATMAITAN, Z., ARIAS, J.M. — *J. clin. Invest.*, 1969, *48*, 2 156.
26. MAISELS, M.J., PATHAK, A., NELSON, N.M., NATHAN, D.G., SMITH, C.A. — *J. clin. Invest.*, 1971, *50*, 1.
27. MARZOLF, G., BOOG, G. — *Rev. Méd.* (Paris), 1977, *18*, 87.
28. MISHKIN, S., STEIN, L., GATMAITAN, Z., ARIAS, I.M. — *Biochem. biophys. Res. Commun*, 1972, *47*, 997.
29. NATELSON, S., NATELSON, E. Principles of Applied Clinical Chemistry, Plenum Press, New York, London, 1975, p. 375.
30. OCKNER, R.K., MANNING, R.B., POPPENHANSEN, R.B., HO, W.K.L— *Science*, 1972, *177*, 56.
31. OSTROW, J.D. — Bilirubin and Jaundice. In: „The Liver: Normal and Abnormal Functions" (ed. de Becker, F.F.), Marcel Dekker, Inc., New York, 1974, p. 308.

32. PARRY, D.M., BLACKETT, N.M. — *Acta haemat. (Basel)*, 1972, *47*, 348.

32. *bis*. POPESCU E. — Semiologie biochimică (în curs de apariţie, Edit. medicală, (Bucureşti).

33. POWELL, R.A., HEMINGWAY, E., BILLING, B.H., SCHERLOCK, S. — *New Engl. J. Med.*, 1967, *277*, 1 108.

34. ROBINSON, S.H., OWEN, C.A., FLACK, R.V., SCHMID, R. — *Blood*, 1965, *26*, 823.

35. ROBINSON, S.H. — *Sem. Hemat.*, 1972, *9*, 43.

36. ROBINSON, S.H., YANNONI, C., NAGASAWA, S. — *J. clin. Invest.*, 1971, *50*, 2 606.

37. SCHMIDT, R. — *New Engl. J. Med.*, 1972, *287*, 703.

38. SELKURT, E.E. — Physiology (ed. III), Little, Brown and Company, Boston, 1971, 529 şi 651.

39. SHERLOCK, S. — Diseases of Liver and Biliary Sistem (ed. V), Blackwell Scient, London, 1975.

40. VÎLCU, A. — Eritrocitul, Edit. Medicală (Bucureşti), 1977.

41. *** — Wissenschaftliche Tabellen, Geigy, Basel, 1977.

42. WANG, G.H. — The Normal Control of Sweating, University of Wisconsin Press, Madison, 1964.

43. ZAKIM, D., GOLDENBERG, J., VESEY, D.A. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, *297*, 497.

INDEX ALFABETIC

50

TEHNOREDACTOR : N. PANAITIDE
COLI TIPAR : 35
BUN DE TIPAR : 10.XII.1980

COMANDA NR. 500
COMBINATUL POLIGRAFIC „CASA SCÎNTEII" — BUCUREȘTI
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA